

**XLII REUNION ORDINARIA DEL SUBGRUPO DE TRABAJO Nº 11 "SALUD"  
MERCOSUR / COMISION DE PRODUCTOS PARA LA SALUD / GRUPO AD HOC  
PRODUCTOS MÉDICOS / ACTA Nº 01/14**

**Buenos Aires, 06 a 10 de octubre de 2014**

**UNIDO V**

**DOCUMENTO DE TRABAJO**

**PROPUESTA PARA LA ELABORACIÓN DE UNA REGLAMENTACIÓN PARA ESTUDIOS CLINICOS DE PRODUCTOS MEDICOS**

**CONSIDERANDO:**

Que los progresos registrados en los últimos años en el área de tecnología aplicada a la salud humana y al desarrollo constante de equipos, dispositivos, aparatos e instrumentos de última generación y alto riesgo, hacen necesaria la adecuada evaluación de su seguridad y eficacia.

Que para el desarrollo de la investigación clínica en general deben respetarse los derechos y libertades esenciales que son inherentes a la naturaleza humana, consagrados en los Tratados Internacionales de Derechos Humanos con jerarquía constitucional incorporados en el art. 75, inc. 22.

Que en tal sentido en toda investigación clínica debe salvaguardarse la dignidad de las personas intervinientes, asegurando sus derechos personalísimos, en especial, el respeto de su autonomía, su integridad física, psíquica y moral.

Que los Estados Parte han manifestado su apoyo a la Investigación Clínica y su adhesión a la letra y espíritu de las Declaraciones de Nüremberg (1948), y de las Asambleas Médicas Mundiales de Helsinki vigentes y adjudican máxima prioridad al respeto de los Derechos Humanos en general, en particular al respecto a los pacientes y voluntarios sujetos a experimentación clínica.

Que conforme establecen las Buenas Prácticas Clínicas son estándares éticos y científicos internacionalmente aceptados que establecen parámetros para el diseño, conducción, registro y reporte de los estudios que involucren la participación de seres humanos, cuyo cumplimiento asegura que los derechos, bienestar, seguridad y dignidad de las personas que participan en los mismos se hallan protegidos y son respetados.

Que a través de la investigación Clínica, un Producto Médico que

constituya una novedad, se somete a la realización de pruebas científicamente validadas a fin de demostrar la efectividad y seguridad del mismo, aportando la evidencia surgida de la realización de los estudios clínicos.

Que es función de los Estados Parte asegurar que las investigaciones en tecnología médica llevadas a cabo con equipos, dispositivos, aparatos, instrumentos y productos médicos, se encuadren en las normas que actualmente brindan las Buenas Prácticas de Investigación Clínica (ICH E6) e ISO 14155/2011, en los países con alta vigilancia sanitaria y en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, tanto en sus aspectos científicos como éticos y jurídicos.

Que habiéndose establecido los principios éticos aplicados a los estudios clínicos en las Declaraciones Internacionales de Derechos Humanos y Ética de la Investigación de Nüremberg (1948), de Helsinki (1964 y sus actualizaciones) y en las Guías Operacionales para Comités de Ética que evalúan investigación biomédica (OMS 2000 - Organización Mundial de la Salud), así como en las Guías Éticas Internacionales para la Investigación Médica en Seres Humanos (CIOMS 2002 - Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas), resulta adecuado establecer las pautas que hagan posible su aplicación.

Que conforme las consideraciones efectuadas precedentemente los Estados Parte consideran necesario dictar un RÉGIMEN APLICABLE A LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DE PRODUCTOS MÉDICOS.

Por ello,

#### **EL GRUPO MERCADO COMUN RESUELVE:**

Art. 1 – Aprobar el “Régimen aplicable a los estudios clínicos de Productos Médicos” que figura como Anexo I del presente documento de trabajo y forma parte integrante de la misma.

Art. 2º Apruébase, a los efectos de una mejor aplicación de la presente, y a fin de evitar dudas en su interpretación, las definiciones de términos que figuran como Anexo II y forman parte integrante de la misma.

Art. 3º La presente Resolución entrará en vigencia a los 60 (SESENTA) días de su publicación. Art. 5º Derogase la disposición ANMAT N° 969/97.

#### **ANEXO I**

# **RÉGIMEN APLICABLE A LOS ESTUDIOS CLÍNICOS EN PRODUCTOS MEDICOS.**

## **CAPÍTULO 1.**

-PRINCIPIOS GENERALES, ÁMBITO DE APLICACIÓN Y ALCANCES.

## **CAPÍTULO 2.**

-OBLIGACIONES E INCUMPLIMIENTOS.

2.1. AUTORIZACIÓN, SEGUIMIENTO Y CONTRALOR DEL ESTUDIO.

2.2. REQUISITOS DE LOS INVESTIGADORES.

2.3. REQUISITOS DEL PATROCINANTE.

2.4. COMITÉ DE ÉTICA INDEPENDIENTE.

2.5. PLANIFICACIÓN Y CONTROL DEL ESTUDIO.

2.6. INCUMPLIMIENTO DE LA PRESENTE NORMATIVA.

2.7. PARTICIPACIÓN DE AUDITORIAS INDEPENDIENTES.

## **CAPÍTULO 3.**

-REQUERIMIENTOS Y DOCUMENTOS.

3.1. DOCUMENTOS BÁSICOS DEL PRODUCTO MÉDICO.

3.2. DOCUMENTACIÓN GENERAL A SER PRESENTADA.

3.3. INFORMACIÓN PRECLÍNICA.

3.4. PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO.

3.5 ROTULOS.

3.6. REPORTES Y REGISTROS.

3.7. ACUERDOS Y FINANCIAMIENTOS.

3.8 CONCLUSIONES.

## **CAPÍTULO 1.**

## PRINCIPIOS GENERALES, ÁMBITO DE APLICACIÓN Y ALCANCES.

### 1.1. PRINCIPIOS GENERALES.

Un Estudio Clínico de Productos Médicos es una investigación que incluye una o más personas, diseñada para determinar la seguridad y eficacia de un producto médico.

En toda investigación de Productos Médicos deberá prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos al estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

La realización de Estudios Clínicos en Productos Médicos debe llevarse a cabo con estricta observación de los principios científicos reconocidos y con escrupuloso respeto por la integridad física y psíquica de los individuos involucrados.

La actual clasificación reconoce 4 niveles de riesgo para la salud del paciente, operador y terceros involucrados cuando se usan productos médicos, siendo Clase I aquellos productos de bajo riesgo y Clase IV los de alto riesgo.

La evaluación del Estudio Clínico debe especificar:

1. La clasificación del riesgo del producto a utilizar.
2. En caso de utilizarse en asociación con medicamentos se debe especificar el/los productos a utilizar, detallando los principios activos, excipientes, formas farmacéuticas y concentración, e indicar si la droga está registrada o si está en proceso de investigación.
3. Debe ajustarse a las definiciones detalladas en el capítulo 1, 1.2: Ámbito de aplicación y alcances.

Todos los Estudios Clínicos deberán estar precedidos invariablemente por estudios de investigación preclínica, pudiendo comenzar la investigación con seres humanos en el momento en que los resultados de tales estudios permitan inferir que los riesgos para la salud de las personas en los estudios clínicos son previsibles y no significativos. En los estudios clínicos de Productos Médicos se podrán incluir sujetos sanos o pacientes.

### 1.2. ÁMBITO DE APLICACIÓN Y ALCANCES.

El ámbito de aplicación de la presente Resolución serán los estudios de productos médicos con fines registrales y/o registrados en cada estado parte.

Se entenderán comprendidos los siguientes estudios:

- Estudios con productos médicos no registrados en los Estados Parte (Estudios de primer uso en humanos, estudios piloto, estudios pivote)

- Estudios con productos médicos ya registrados que tienen una nueva indicación y/o finalidad de uso en una población diferente a la incluida en la indicación de uso del producto médico.
- Para la aprobación del registro de un producto médico de características similares a productos médicos previamente registrados, cada Estado Parte realizará un exhaustivo análisis y auditoría para corroborar los procesos de fabricación y uso de los mismos en por lo menos un registro prospectivo

## **CAPÍTULO 2.**

### **OBLIGACIONES E INCUMPLIMIENTOS.**

#### **2.1. AUTORIZACION, SEGUIMIENTO Y CONTRALOR DEL ESTUDIO.**

La Autoridad de aplicación para la autorización, seguimiento y contralor de los Estudios Clínicos con dispositivos médicos serán las agencias regulatorias de cada Estado Parte la que evaluará la información y documentación presentada, controlará el cumplimiento de lo establecido en la presente Disposición durante el transcurso de la investigación y realizará la evaluación de los resultados obtenidos.

A tal efecto procederá a:

2.1.1. Asentar y recolectar la información referida a los Estudios Clínicos en Productos Médicos. En la misma constará el seguimiento detallado y el grado de avance de los Estudios Clínicos.

2.1.2. Evaluar la información establecida en los capítulos 2 y 3 del presente anexo, pudiendo: Aprobarla, objetarla, o rechazarla, con razones debidamente fundadas.

2.1.3. Concurrir a los centros donde se estén llevando a cabo Estudios Clínicos de Productos Médicos, con el objeto de evaluar el cumplimiento de las buenas prácticas de investigación clínica.

2.1.4. Examinar el formulario de registro clínico individual que forme parte del protocolo del Estudio Clínico autorizado.

2.1.5. Reunir, examinar y/o preguntar a los sujetos incluidos en el estudio (cuando correspondiere o lo considere necesario).

2.1.6. Aconsejar o solicitar la modificación del diseño del estudio antes o durante su curso, por causas debidamente fundadas.

2.1.7. Aprobar, objetar o rechazar la selección del/los Centro/s propuestos para llevar a cabo el estudio, mediante informe debidamente fundado.

2.1.8. Analizar y evaluar las comunicaciones periódicas y final de los investigadores, pudiendo ser aprobadas, rechazadas u objetadas, mediante la indicación de modificaciones y/o solicitud de aclaraciones.

2.1.9. Interrumpir la continuidad del estudio, cuando mediaren causas debidamente fundamentadas (lesiones, ineficiencia, violaciones al protocolo del Estudio Clínico, incumplimiento parcial o total del consentimiento informado y firmado, falseamiento de la información o violación de la presente Disposición o cualquier otra irregularidad que se detectare y que pudiera poner en riesgo a cualquiera de los sujetos participantes del Estudio Clínico).

## 2.2. REQUISITOS DE LOS INVESTIGADORES.

Todo Estudio Clínico con productos médicos deberá estar bajo la coordinación de un Investigador Principal, el cual deberá ser un profesional de la salud (dada la participación de pacientes), y quien deberá:

2.2.1. Responsabilizarse por la realización del Estudio Clínico en conformidad con el protocolo del Estudio Clínico autorizado.

2.2.2. Tener experiencia en el área de aplicación del Estudio Clínico y estar entrenado en el uso de productos médicos análogos al producto médico utilizado en el protocolo. Deberán presentar un CV actualizado y/u otra documentación relevante que demuestre su calificación para el estudio.

2.2.3. Contar con uno o más investigadores calificados, que cuenten con un equipo con experiencia en Investigación Clínica y un equipamiento tecnológico adecuado a las necesidades del estudio.

2.2.4. Respetar las Buenas Prácticas de Investigación Clínica (ICH E6) e ISO 14155/2011 y la Declaración de Helsinki en su última versión vigente al momento de la presentación de solicitud de autorización para la realización del ensayo clínico.

2.2.5. Conocer el procedimiento de consentimiento informado y respetar las generalidades del consentimiento informado presentes en el ANEXO II de la presente Resolución.

2.2.6. Asegurar que el producto médico sea solamente utilizado por el personal asignado al estudio de investigación, en conformidad con lo establecido en el protocolo de estudio y las instrucciones del uso del producto médico.

2.2.7. Asegurar y documentar el adecuado mantenimiento y calibración de los equipos utilizados en el estudio de investigación.

2.2.8. Proponer y comunicar, en la forma establecida en el punto 3.6., cualquier modificación al protocolo del Estudio Clínico original, debidamente fundada, la que deberá ser previamente autorizada.

2.2.9. Archivar los registros durante y después del estudio de acuerdo a lo establecido en el punto 3.6.5.

2.2.9. Asegurar la transferencia rigurosa de toda la información en el Formulario de Registro Clínico Individual.

2.2.10. Mantener actualizado el formulario de disponibilidad de productos médicos.

2.2.11. Informar fehacientemente a los sujetos participantes en el estudio acerca de los cambios significativos que ocurran durante el Estudio Clínico de investigación y proveer del cuidado médico adicional que pudieran requerir los mismos.

2.2.12. Poner a disposición de cada agencia Regulatoria de los Estados Parte, de los Comités de Docencia e Investigación, del Comité de Ética y del Patrocinante, toda información que le sea requerida por los mismos.

2.2.13. Permitir al Patrocinante realizar visitas de monitoreo y de auditoría.

2.2.14. Asegurar la reserva de la información en las etapas de preparación, ejecución y finalización del estudio, así como de la identidad de las personas incorporadas al mismo de tal forma que la información sea confidencial, en acuerdo a la Ley de Protección de Datos Personales vigente.

2.2.15. Tomar las medidas adecuadas en caso de eventos adversos y efectuar los reportes en la forma establecida en el punto 3.6.1 si aplicase.

2.2.16. Elaborar el plan experimental y los informes de avance, realizar su presentación en la forma y plazos requeridos, siempre avalados por los Comités de Docencia e Investigación y de Ética de el/los Centro/s donde se realice el estudio.

2.2.17. Dirigir y coordinar el trabajo de los otros investigadores intervinientes en el estudio. Si la investigación fuera llevada a cabo por un único investigador, se deberá justificar y fundamentar que esto es suficiente para comprobar la efectividad y seguridad del producto médico, y para demostrar la reproducibilidad de los resultados de la prueba.

2.2.18. Identificar adecuadamente las historias clínicas del sujeto de modo tal que sea fácilmente detectable que el sujeto se encuentra participando en un Estudio Clínico de investigación.

2.2.19. Proporcionar a los sujetos participantes en el Estudio Clínico información de contacto del investigador principal y/o su equipo para que el sujeto pueda consultar sobre tratamientos concomitantes y su posible interferencia con el Estudio Clínico en curso.

2.2.20. Informar, con la aprobación del sujeto, al médico de cabecera del paciente sobre la participación del sujeto en el Estudio Clínico de investigación.

2.2.21. Hacer los esfuerzos necesarios para conocer las razones de la decisión del sujeto de abandonar el Estudio Clínico en investigación, respetando la decisión y los derechos del mismo.

2.2.22. Documentar y proveer evaluación/descripción de los eventos adversos y deficiencias del producto médico.

2.2.23. Reportar al Comité de Ética y a la Dirección Nacional de Productos Médicos todos los eventos adversos y deficiencias del producto médico que pudieran poner en riesgo la salud del paciente, dejar secuelas o conducir al óbito.

2.2.24. Facilitar al Patrocinante, cuando éste lo solicite, información adicional sobre el evento adverso.

### 2.3. REQUISITOS DEL PATROCINANTE.

El Patrocinante será solidariamente responsable con el Investigador Principal en el cumplimiento del protocolo del Estudio Clínico autorizado, siendo además sus obligaciones:

2.3.1. Respetar las Buenas Prácticas de Investigación Clínica (ICH E6) e ISO 14155/2011

2.3.2. Solicitar autorización de los Comités de Ética y Docencia e Investigación de los centros donde se llevará a cabo el estudio, de acuerdo a lo establecido en el punto 2.4. y a ésta Administración Nacional, para la realización del Estudio Clínico.

2.3.3 El Patrocinante deberá comunicar a esta Administración Nacional todas las decisiones tomadas por del Comité de Ética.

2.3.4. Proponer al Investigador Principal, cuya experiencia profesional debe comprobar mediante la demostración pertinente definida anteriormente en los puntos 2.2.1. y 2.2.2.

2.3.5. Facilitar al Investigador Principal toda la información adicional (experimental y clínica), que garantice la seguridad del producto médico bajo ensayo, y la correcta conducción del estudio.

2.3.6. Asegurar la vigilancia del estudio mediante la monitorización del mismo.

2.3.7. Asegurar el cumplimiento de las presentaciones de las comunicaciones periódicas y de la comunicación final, previstas en la presente normativa.

2.3.8. Asumir la totalidad de los costos específicos derivados de la implementación del Estudio Clínico. Sólo podrá realizarse un estudio clínico de un producto médico cuando el patrocinador haya contratado un seguro u otra forma de garantía constituidos en el país, para garantizar la cobertura de los riesgos o potenciales daños o perjuicios que pudieran derivarse para los participantes.

2.3.9. Comunicar previamente a la Autoridad de Aplicación, toda modificación al protocolo de Estudio Clínico y sus anexos según lo establecido en el punto 3.6.

2.3.10. Podrá, cuando se trate de productos provenientes del exterior relacionados con el Estudio Clínico en curso, ingresar los mismos al país sin otra necesidad que los requisitos aduaneros pertinentes. ***(Todos los productos y materiales inherentes a un Estudio Clínico deberán estar exentos de los impuestos aplicados a aquellos productos que son para la venta directa. Esta normativa deberá aplicarse de acuerdo a las normativas vigentes.)***

2.3.11. Subcontratación de servicios: El Patrocinante puede transferir algunas o todas las funciones y trabajos relacionados al Estudio Clínico a alguna organización externa, sin embargo, la responsabilidad final de la calidad e integridad del Estudio Clínico será siempre del Patrocinante. El Patrocinante debe especificar que funciones relacionadas al estudio en curso han sido transferidas a una organización contratada para tal fin. Se asumirá que el resto de las funciones no especificadas continúan estando a cargo del Patrocinante.

2.4. COMITÉ DE ÉTICA INDEPENDIENTE (CEI).

Todo Estudio Clínico de Productos Médicos deberá contar con la participación de un Comité de Ética en Investigación, independiente a los investigadores intervinientes y al Patrocinante en el Estudio Clínico, tendiente a verificar que se protejan la seguridad, integridad y derechos humanos de las personas participantes en el estudio. Los mismos estarán compuestos de acuerdo a las normativas vigentes o regulaciones locales de cada país.

Requisitos de evaluación:

2.4.1. Antes de iniciar la investigación, el investigador principal debe contar con la aprobación escrita de un Comité de Ética en Investigación independiente (CEI). Para tal fin el investigador debe remitirle toda la documentación que éste solicite, incluyendo protocolo, documentos del consentimiento informado y enmiendas, cualquier otra información a ser suministrada a los potenciales participantes, método de incorporación de participantes, última versión de la monografía del producto en investigación y toda otra información referida a los productos o procedimientos experimentales.

2.4.2. En el caso que la institución que llevará a cabo el Estudio Clínico no cuente con CEI propio, el mismo deberá ser evaluado por un CEI de otra institución. La autoridad de la institución sede debe autorizar la delegación de esta tarea.

2.4.3. El objetivo primario de la revisión de un estudio de productos médicos por un CEI es proteger la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes.

2.4.4. El CEI debe proporcionar una evaluación independiente, competente y oportuna de los aspectos éticos, científicos y operativos de los estudios propuestos, fundamentada en el estado corriente del conocimiento científico y en las normas establecidas en este Régimen.

2.4.5. El CEI tiene autoridad para aprobar, solicitar modificaciones, desaprobado, interrumpir o cancelar una investigación en salud humana. El CEI debe informar sus dictámenes por escrito al investigador, incluyendo las razones de la decisión. Todas las decisiones del CEI deben ser comunicadas por el Patrocinante a las agencias regulatorias de los Estados Parte.

2.4.6. Todo estudio de Productos Médicos debe ser evaluado por un CEI antes de su inicio y luego al menos una vez por año hasta su finalización. Según el grado de riesgo del estudio, el CEI puede determinar periodos más cortos.

2.4.7. El CEI debe asegurarse que los potenciales participantes darán su consentimiento libre de coerción e incentivo indebido y luego de recibir

toda la información de manera adecuada.

La información sobre pagos y compensaciones previstos por el estudio debe ser precisa y de fácil comprensión para ellos.

## 2.5. PLANIFICACIÓN Y CONTROL DEL ESTUDIO CLÍNICO.

Para la planificación de un Ensayo Clínico y el adecuado control durante su ejecución, el mismo deberá contar con:

2.5.1. Un plan experimental de por lo menos 1 (un) año, las etapas a cumplir y la evolución temporal de las mismas. En caso que el Estudio Clínico tuviese una duración mayor a 1 (un) año, las extensiones del mismo exigirán la presentación de una planificación anual.

2.5.2. Se deberá presentar informe de avance a los 6 (seis) meses y luego anualmente hasta la conclusión del Estudio Clínico para productos médicos de alto riesgo.

Para productos médicos de bajo riesgo se deberán presentar informes anuales.

Los informes de avance deberán incluir como mínimo la siguiente información:

- a) número de centros activos y cantidad de pacientes reclutados en el país,
- b) reporte de eventos adversos tanto a nivel local como internacional clasificados según seriedad y relacionados o no al producto médico;
- c) comentarios o modificaciones sugeridas recibidas por parte de los comités de ética, desvíos de protocolo, modificaciones al manual del investigador.

## 2.6. INCUMPLIMIENTO DE LA PRESENTE NORMATIVA.

2.6.1. Cualquier incumplimiento a la presente normativa, una vez iniciado el estudio dará motivo a la cancelación parcial del mismo en el/los centro/s infractores.

2.6.2. El falseamiento de la información requerida por la presente norma, así como de los datos relacionados con los estudios llevados a cabo antes, durante o después de su presentación dará lugar a la suspensión del estudio, sin perjuicio de las acciones penales a que hubiere lugar y/o de la comunicación a las autoridades de la Dirección de Registro y Fiscalización de Recursos de Salud y de Matriculación Profesional.

## 2.7. PARTICIPACIÓN DE AUDITORIAS INDEPENDIENTES.

En el caso de participación de una Auditoría Independiente contratada por el Patrocinante, se hará constar dicha circunstancia con la

documentación que la acredite, así como la dirección, código postal, teléfono, facsímil, correo electrónico y los datos personales del monitor del estudio.

La presencia de una Auditoría Independiente no exime al Investigador Principal ni al Patrocinante de la responsabilidad que les compete de acuerdo a lo exigido en los puntos 2.2. y 2.3., ni al derecho de inspección por parte de las agencias regulatorias de los Estados Parte.

### **CAPÍTULO 3.**

#### **REQUERIMIENTOS Y DOCUMENTOS.**

##### **3.1. DOCUMENTOS BÁSICOS DEL PRODUCTO MÉDICO.**

El Patrocinante deberá presentar la siguiente documentación referida al producto médico a ensayar:

###### **3.1.1. Información general:**

- a) Nombre genérico del producto médico.
- b) Nombre comercial.
- c) Partes que lo conforman (enumeración y descripción detallada de cada una, si corresponde).
- d) Plano dimensional o diseño (si corresponde).
- e) Detalle de sustancias adicionales al producto médico (si corresponde).
- f) Condiciones para su transporte y almacenamiento.
- g) Normas nacionales y extranjeras a las que se ajustan.
- h) Evidencia de comercialización (si existiere), a nivel internacional.
- i) Toda otra información que se solicite de acuerdo a la naturaleza del equipo.
- j) Condiciones de esterilidad (si corresponde).
- k) Descripción de los métodos, y controles usados en la fabricación, proceso, embalaje, almacenaje e instalación del producto médico.
- l) Indicaciones sobre vencimiento (si correspondiere) o vida útil del producto médico.

###### **3.1.2. Información sobre los materiales:**

- a) Fabricante de cada uno de los componentes y sustancias del producto médico que se hallen detallados en los puntos 3.1.1.c y 3.1.1.e.
- b) Ensayos realizados sobre las materias primas (físicos, químicos, etc.).
- c) Normas nacionales y extranjeras a las que se ajustan.

### 3.1.3. Información sobre funcionamiento:

- a) Descripción, uso y/o mecanismo de acción posible: Memoria científico-técnica que demuestre la validez y utilidad del producto médico para el fin al que se destina.
- b) Condiciones de funcionamiento.
- c) Para equipos que entregan algún tipo de energía al paciente:
  - Tipo de energía entregada.
  - Densidad e intensidad de energía entregada.
  - Caracterización de la energía entregada (amplitud, frecuencia, etc.).
  - Órganos y/o tejidos sobre la que será aplicada.
  - Área y modo de aplicación.
  - Interacción con prótesis y otros elementos no biológicos que estén en contacto con el cuerpo.

3.1.4. Información sobre fabricación y/o ingreso al país. Habilitación ante esta Administración del fabricante y/o importador del producto médico, según sea el caso, debiendo cumplir con las buenas prácticas de manufactura (para el caso de importadores, solamente lo referido a las áreas de recepción/expedición, control de calidad, y depósito).

### 3.2. DOCUMENTACIÓN GENERAL A SER PRESENTADA.

La siguiente documentación general deberá ser presentada por el Patrocinante:

3.2.1. Se indicará claramente: dirección, código postal, teléfono, facsímil y correo electrónico del Patrocinante.

3.2.2. Nómina de los Centros donde se realizará el estudio indicando: dirección, código postal, teléfono, facsímil y correo electrónico y lista de los profesionales a cargo del ensayo en cada uno de ellos.

3.2.3. Currículum Vitae del Investigador Principal del estudio y de todos los investigadores intervinientes en el mismo.

3.2.4. Certificación de los investigadores y personal involucrado en el sitio del estudio en entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas (ICH E6).

3.2.5. Consentimiento firmado del Investigador Principal y de todos los profesionales intervinientes para la realización del ensayo clínico de acuerdo al protocolo de Estudio Clínico (original o fotocopia autenticada).

3.2.6. Declaración jurada por la cual el o los investigadores se comprometen expresamente a respetar la letra y el espíritu de las declaraciones de Nüremberg, y Helsinki vigentes, respetar los derechos de los pacientes y proteger a los sujetos en experimentación clínica acorde a lo especificado en cada Estado Parte. .

3.2.7. Autorización del Comité de Docencia e Investigación del Centro donde se realizará el estudio (original o fotocopia autenticada).

3.2.8. Autorización de un Comité de Ética Institucional e independiente (original o fotocopia autenticada).

3.2.9. Modelo de consentimiento informado, como se refiere en el Anexo II de la presente disposición.

### 3.3. INFORMACIÓN PRE-CLÍNICA.

La información pre-clínica deberá ser presentada por el Patrocinante, sin excepción, cuando se deban realizar estudios clínicos con Productos Médicos.

#### 3.3.1. Ensayos in vitro

Se presentará información que demuestre fehacientemente que los productos médicos no presentan efectos carcinogénicos, potencial teratogénico u otros efectos degenerativos sobre las células y/o tejidos así como tampoco efectos adversos. Dichos estudios deben ajustarse a los siguientes requerimientos generales:

- a) Deberán tener en cuenta la caracterización de los materiales utilizados en la fabricación del producto médico, es decir, formulación, impurezas conocidas y sospechadas, etc.
- b) Se considerarán los posibles productos de degradación para la evaluación toxicológica del producto médico.
- c) Los test utilizados deberán tener en cuenta la naturaleza, frecuencia, duración y condiciones de exposición del producto médico con el cuerpo.

#### 3.3.2. Ensayos in vivo

Se presentará información tendiente a demostrar que los productos médicos utilizados en modelos experimentales, no presentan riesgo significativo para su posterior utilización en humanos (Estudios Clínicos). Para tal fin se deberá presentar la siguiente información:

- a) Propósito del estudio. Con explicación detallada de la hipótesis que se desea comprobar (Hipótesis Alternativa; H1) y la correspondiente Hipótesis Nula (H0).

- b) Materiales y métodos.

b.1) Plan experimental detallado y fundamentado. Modelo estadístico utilizado y justificación de la elección del mismo.

b.2) Identificación de el/los producto/s médico/s empleado/s con indicación de número de lote, número de serie, etc.

b.3) Animales utilizados y/o modelos substitutivos con indicación de número, especie, cepa, sexo, edad, peso, etc. y justificación de la especie utilizada.

b.4) Condiciones experimentales del estudio, que deberán ser las mismas que las presentes en las investigaciones en seres humanos.

- c) Resultados

Los resultados obtenidos, favorables o no, deberán ser presentados en su totalidad, dando niveles de sensibilidad ( $S_n$ ), especificidad ( $S_p$ ) y significación estadística ( $p$ ), consignando además, los gráficos, fotografías, tablas, datos originales y, cuando corresponda, el análisis estadístico, en forma tal que permitan una evaluación crítica e independiente de la interpretación de los autores.

- d) Discusión de los resultados y conclusiones:

Los datos surgidos del estudio deberán analizarse de manera tal que la conclusión permita caracterizar al producto médico en estudio, poniendo de manifiesto sus acciones en relación a la indicación patológica señalada, posibles efectos colaterales y su margen de seguridad.

- e) Bibliografía.

### 3.4. PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO.

Esta etapa será conducente a demostrar la seguridad y efectividad de los productos y/o equipos en su aplicación en seres humanos para un uso específico del mismo. El Patrocinante deberá presentar el protocolo de Estudio Clínico, elaborado por el Investigador Principal, y conteniendo la siguiente información:

#### 3.4.1. Información general.

a) Título del Ensayo Clínico.

b) Nombre del/los investigadores responsables.

c) Nombre/s del/los Centro/s donde se llevará a cabo el estudio.

d) Nombre y profesión de las personas que colaboraran con el estudio (médico, bioingeniero, bioquímico, farmacéutico, químico, enfermero, estadístico y otros profesionales de la salud o no relacionados con el Estudio Clínico en curso).

e) Nombre del Patrocinante.

#### 3.4.2. Justificación y Objetivos.

- Objetivos del Ensayo Clínico.

- Razones para su ejecución.
- Antecedentes e informaciones esenciales, con las referencias bibliográficas respectivas.

#### 3.4.3. Aspectos éticos.

- Consideraciones éticas generales sobre el estudio, desde el punto de vista de los derechos de las personas sujetas a estudio.
- Descripción de la forma en que las personas sanas o enfermas sujetas al estudio serán informadas, y modelo de formulario de consentimiento informado.

#### 3.4.4. Cronograma de trabajo:

- Descripción del cronograma de trabajo con especificación de las etapas, duración de las mismas y tiempo de finalización.
- Justificación del cronograma: Evolución temporal de la enfermedad, duración esperada del tratamiento, y otros parámetros que tengan relación con el tiempo.

#### 3.4.5. Diseño del estudio.

- Validación del equipo, producto, aparato o instrumento a utilizar. Cuando el equipo, aparato, producto o instrumento utilice una técnica innovadora, deberá ser validado con otro u otros sistemas que pudieran evaluar su mecanismo de acción, su seguridad y eficacia.
- Especificación del tipo de estudio.
- Descripción del método de aleatorización.
- Descripción del diseño del estudio fundamentando su elección y ventajas metodológicas comparativas con otros diseños similares.
- Especificación de los factores de reducción de sesgos.

#### 3.4.6. Criterios de selección.

- Especificación de la muestra, incluyendo rangos de edad, sexo, grupo étnico, factores pronósticos, etc.
- Descripción detallada de los criterios de inclusión y exclusión en el estudio.
- Descripción de criterios para retirar a las personas incluidas en el estudio.

#### 3.4.7. Procedimientos.

- a) En caso de utilizarse medicamentos: Descripción clara de/los producto/s a utilizar (principios activos, excipientes, forma/s farmacéutica/s, concentraciones).
- b) Descripción del/los tratamientos o procedimientos a efectuar a

los grupos (tratado/s, control, etc.).

- c) Descripción de los períodos en los que se administrará cada tratamiento o procedimiento a los grupos (tratado/s, control, etc.).
  - d) Descripción de forma/s de utilización.
  - e) Normas de utilización de tratamientos o procedimientos concomitantes (si correspondiere).
  - f) Descripción de las medidas a implementar para garantizar la utilización segura del/de los producto/s médico/s.
- g) Descripción de las medidas para promover y controlar el riguroso 3.4.7. Procedimientos.

- a) En caso de utilizarse medicamentos: Descripción clara de/los producto/s a utilizar (principios activos, excipientes, forma/s farmacéutica/s, concentraciones).
- b) Descripción del/los tratamientos o procedimientos a efectuar a los grupos (tratado/s, control, etc.).
- c) Descripción de los períodos en los que se administrará cada tratamiento o procedimiento a los grupos (tratado/s, control, etc.).
- d) Descripción de forma/s de utilización.
- e) Normas de utilización de tratamientos o procedimientos concomitantes (si correspondiere).
- f) Descripción de las medidas a implementar para garantizar la utilización segura del/de los producto/s médico/s.

3.4.8. Evaluación de la seguridad y eficacia.

- a) Especificación de las variables a evaluar, de acuerdo al órgano, aparato o sistema sobre el/los que actúe el producto o aparato motivo del estudio, así como sus acciones sobre el resto del organismo.
- b) Descripción de/los método/s de medición y registro de los efectos producidos por el/los producto/s médico/s en estudio.
- c) Descripción de los análisis y procedimientos especiales a utilizar (clínicos, de laboratorio, imagenológicos, etc.).

3.4.9. Eventos adversos.

- Métodos de registro de los eventos adversos.
- Conductas y/o procedimientos a seguir si se verifican complicaciones.
- Especificación del local donde se encontrarán los códigos del estudio y de los procedimientos para su apertura en caso de emergencia.
- Información sobre la notificación de eventos adversos, incluyendo por quién y a quién deben ser elevados, plazo para su entrega y formulario de notificación.

3.4.10. Aplicación práctica.

- a) Procedimientos para el reemplazo de productos médicos fallados (si correspondiera).
- b) Especificaciones e instrucciones para los posibles desvíos del protocolo del Estudio Clínico.
- c) Especificación de la distribución de obligaciones y responsabilidades dentro del equipo de investigación, así como de su coordinación.
- d) Dirección, teléfono, facsímil, correo electrónico, etc. que permitan un contacto permanente con el grupo de investigación.
- e) En caso necesario, consideraciones sobre problemas de confidencialidad.

#### 3.4.11. Registro de la información obtenida.

- Procedimientos para el registro y archivo de información de las personas incorporadas al estudio general y listas especiales de pacientes. Los registros deberán permitir una identificación fácil de cada voluntario (sano o enfermo). Deberá incluir un modelo del formulario de registro individual.
- Procedimientos para el tratamiento y procesamiento de registros de eventos adversos con el/los producto/s médico/s en estudio.

#### 3.4.12. Evaluación de la información obtenida y metodología estadística.

- a) Descripción específica de la forma en que serán evaluados los resultados obtenidos.
- b) Métodos informáticos.
- c) Descripción pormenorizada de los métodos estadísticos a utilizar.
- d) Descripción de/los método/s estadístico/s en el tratamiento de la información surgida de las personas retiradas del estudio.
- e) Fundamentación de la elección del tamaño de la muestra y su justificación clínica.
- f) Nivel de significación estadística a ser utilizado.
  - g) Deberá justificarse el tamaño muestral elegido, así como las probabilidades de los errores  $\alpha$  (no más de 0.05 ó 5%; Falsos Positivos) y  $\beta$  (no más de 20% o 0.20; Falsos negativos) elegidos y el consecuente poder estadístico ( $1 - \beta$ ; no menos 0.80 ó 80%).
- h) Normas para la finalización del estudio.

#### 3.4.13. Bibliografía.

Se adjuntarán las referencias bibliográficas utilizadas para la confección del protocolo del Estudio Clínico de acuerdo al consenso CONSORT.

### 3.5. ROTULOS

3.5.1. Las instrucciones de uso del producto médico y del rótulo deben indicar que el producto médico es de "Uso Exclusivo para Investigación Clínica".

El rótulo debe estar escrito en idioma de cada Estado Parte y contener como mínimo, la siguiente información o cuando corresponda, el espacio determinado para completarla:

- (a) Identificación del estudio y su patrocinador;
- (b) Nombre del producto o si estuviera enmascarado, el código correspondiente.
- (c) Número de lote, serie o código para identificar el proceso de producción.
- (d) Si corresponde la palabra estéril y el método de esterilización.
- (e) Si corresponde, fecha de fabricación y plazo de validez o la fecha antes de la cual deberá utilizarse el producto médico para tener plena seguridad.
- (f) La indicación, si corresponde, que el producto médico es de un solo uso.
- (g) Las condiciones específicas de almacenamiento, conservación y/o manipulación del producto.
- (h) Las instrucciones especiales para operación y/o uso.
- (i) Cualquier advertencia y/o precaución que deba adoptarse.
- (j) Si corresponde los datos del rotulado deberán ajustarse al sistema de trazabilidad de productos médicos que estuviere vigente en la regulación local.

3.5.2. El patrocinador debe asegurar que todos los productos médicos en investigación sean fabricados según las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

### 3.6. REPORTES Y REGISTROS

#### 3.6.1. Reportes de los Investigadores

- El investigador debe comunicar de inmediato al Patrocinante y este a su vez a la Dirección Nacional de Productos Médicos todos los eventos adversos serios (EAS), incluyendo anomalías de laboratorio relevantes, según los procedimientos y plazos que aquella establezca. En cuanto esté disponible, deberá proveer toda la información adicional que permita determinar la relación del EAS con el dispositivo médico en investigación.
- En el caso que dicho evento adverso sea causado por un producto ya registrado en el país donde se realiza el ensayo deberán comunicarse sólo al Sistema de Tecnovigilancia.
- b) Enviar al Patrocinante el documento con la aprobación del

## Comité de Ética.

- c) Enviar al Comité de Ética los reportes de avance del Estudio Clínico, con la periodicidad establecida en el punto 2.5. El informe periódico debe contener, como mínimo, el número de participantes incorporados, en seguimiento y retirados, lista codificada de participantes, eventos adversos serios y su relación supuesta con el producto en investigación y las desviaciones al protocolo relevantes para la seguridad de los participantes observadas durante el período.
- e) Enviar al Patrocinante y al Comité de Ética las posibles desviaciones al plan experimental. Dichos cambios deberán ser avalados por el Patrocinante y deberán contar con la autorización previa de la autoridad de aplicación.
- e) Enviar al Patrocinante y al Comité de Ética el reporte final en un plazo no mayor a 3 (tres) meses transcurridos desde la finalización de la investigación.

### 3.6.2. Reportes del Patrocinante

- a) Enviar al Comité de Ética la autorización de la autoridad de aplicación para el comienzo de la realización del Ensayo Clínico.
- b) Enviar a la autoridad de aplicación el documento con la aprobación del Comité de Ética.
- c) Enviar a la autoridad de aplicación los eventos adversos serios y no anticipados, en un tiempo no mayor de 10 (diez) días hábiles administrativos a partir de haber tomado conocimiento de los mismos.
- e) Requerir, a la autoridad de aplicación, la aprobación de las posibles desviaciones al plan experimental.
- f) Enviar a la autoridad de aplicación el reporte final en un plazo no mayor a 3 (tres) meses transcurridos desde la finalización de la investigación.

### 3.6.3. Registros del investigador

- a) Toda la correspondencia, incluida los reportes.
- b) Recepción, uso o disposición de los productos médicos utilizados en el Ensayo Clínico, detallando tipo y cantidad de producto, fecha de recepción, número de lote, serie y/o código.
- c) Formulario de registro clínico individual conjuntamente con las historias clínicas de los sujetos en estudio.
- d) Consentimiento informado firmado por los sujetos en estudio.
- e) Protocolo de Estudio Clínico.
- f) Cualquier otro registro que la autoridad de aplicación requiera.

#### 3.6.4. Registros del Patrocinante

- a) Toda la correspondencia incluida los reportes.
- b) Recepción, uso o disposición de los productos médicos utilizados en el Ensayo Clínico, detallando tipo y cantidad de productos, fecha de recepción, número de lote, serie y/o código.
- c) Consentimiento firmado del Investigador Principal y de todos los profesionales intervinientes que adhieren al protocolo del Estudio Clínico a realizarse.
- d) Cualquier otro registro que la autoridad de aplicación requiera.

#### 3.6.5. Mantenimiento de los Registros

Los registros de los Investigadores y del Patrocinante deberán ser mantenidos por éstos durante un período de por lo menos 2 (dos) años de concluido el Estudio Clínico.

#### 3.7. ACUERDOS Y FINANCIAMIENTO

Los acuerdos realizados entre patrocinador, investigador y/o institución se realizaran de acuerdo a lo establecido en cada Estado Parte.

#### 3.8. CONCLUSIONES

Una vez finalizado el Estudio Clínico se deberá presentar la discusión de los resultados deducibles de la evidencia científica aportada por los Estudios Clínicos y no clínicos que cubran aspectos relativos a:

- 3.6.1. Seguridad y eficacia.
- 3.6.2. Análisis de la relación riesgo/beneficio.
- 3.6.3. Aplicaciones clínicas indicadas y contraindicadas.
- 3.6.4. Posibles eventos adversos.
- 3.6.5. Indicación de requerimientos de seguimiento luego de finalizado el Estudio Clínico (si correspondiera).

## **ANEXO II** **DEFINICIÓN DE TÉRMINOS (GLOSARIO)**

### A

#### AUDITORIA

Examen sistemático e independiente de las actividades y los documentos del estudio para determinar si las actividades evaluadas se realizaron y los datos se registraron, analizaron e comunicaron con exactitud de acuerdo al protocolo, procedimientos estándar, Buenas Prácticas Clínicas e ISO 14155/2011.

## AUTORIDAD DE APLICACIÓN

Entiéndese por tal a la Autoridad Sanitaria encargada de velar por el cumplimiento de una determinada normativa.

## B

### BUENAS PRÁCTICAS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (BPC)

Estándar de calidad ético y científico internacional para el diseño, conducción, registro e informe de los ensayos que involucran la participación de seres humanos como sujetos. La adherencia a éste estándar provee una garantía pública de la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en los ensayos, según los principios de la Declaración de Helsinki, y de que los datos de los ensayos son confiables.

### BUENA PRÁCTICA DE FABRICACIÓN (BPF)

Estándar para garantizar métodos y controles usados en el diseño, compras, fabricación, envasado, rotulado, almacenamiento, distribución, instalación y asistencia técnica de los productos médicos, tendiente a asegurar que los mismos sean seguros y eficaces.

### BUENA PRÁCTICA DE LABORATORIO (BPL)

Estándar de organización y de tareas de laboratorio bajo los cuales los estudios se planifican, realizan, registran, controlan y exponen. Su objetivo es asegurar la calidad e integridad de todos los datos obtenidos durante un estudio determinado y también reforzar la seguridad.

## C

### COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI)

Organización que actúa en su ámbito de competencia, preferentemente institucional, independiente del patrocinador y el investigador, integrada por profesionales médicos o científicos y miembros no médicos o no científicos y cuya función es proporcionar una garantía pública de la protección de los derechos, la dignidad, la seguridad y el bienestar de los participantes en un estudio, a través, entre otras cosas, de la revisión del protocolo del estudio, el proceso de consentimiento informado y la idoneidad del investigador.

### COMUNICACIÓN FINAL (Informe final)

Descripción completa y pormenorizada del estudio luego de finalizado el mismo, que comprende: La descripción de materiales y métodos experimentales (incluyendo el de los materiales y métodos utilizados y la metodología estadística), evaluación de los resultados con su análisis estadístico y una apreciación crítica (discusión), ética, estadística y clínica del estudio.

### COMUNICACIÓN PERIÓDICA (Reporte)

Informe elevado periódicamente por parte del investigador principal, donde se vuelcan los resultados parciales y el grado de avance de la investigación.

#### CONDICIONES EXPERIMENTALES

Condiciones rigurosamente establecidas de tiempo, espacio, acondicionamiento, mantenimiento, mediciones, evaluaciones, etc., que deben fijarse antes de la realización de un estudio y que deben ser mantenidas durante la duración del mismo.

#### CONFIDENCIALIDAD

Mantenimiento de la privacidad de las personas incorporadas al Estudio Clínico, incluyendo su identidad y toda la información médica personal según lo establecido por la ley de Protección de Datos Personales

#### CONFLICTO DE INTERESES

Un conflicto de intereses ocurre cuando un interés primario profesional, tal como el bienestar de los pacientes o la validez de una investigación científica, puede verse afectado por un interés secundario, tal como una ganancia económica, el prestigio profesional o las rivalidades personales.

#### CONSEJO INDEPENDIENTE DE MONITOREO DE DATOS (CIMD)

Consejo externo que establece el patrocinador para evaluar, a intervalos de tiempo definidos, el progreso de un Estudio Clínico, los datos de seguridad y los puntos críticos para la evaluación de la eficiencia, de manera tal que pueda recomendarle si se debe continuar, modificar o detener un estudio.

#### CONSENTIMIENTO FIRMADO DE LOS INVESTIGADORES

Documento firmado y fechado, por medio del cual los investigadores se comprometen a llevar a cabo la investigación, respetando la letra y el espíritu de la Declaración de Helsinki y sus revisiones periódicas, con el objeto de salvaguardar la integridad y dignidad humana.

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proceso por el cual una persona confirma su decisión libre de toda coerción de participar en una investigación en salud humana, después de haber sido informada acerca de todos sus aspectos relevantes, tanto favorables como desfavorables. El consentimiento informado es la expresión del principio ético de la autonomía y se documenta por medio de la firma de un formulario específico.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN (Criterio de admisión)

Conjunto de variables seleccionadas para describir una determinada situación de base en virtud de la cual un individuo es incorporado al Estudio Clínico.

En síntesis, es toda condición clínica preestablecida que de poseerla una persona está en condiciones de ingresar en el Estudio Clínico.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Es toda condición clínica cuya sola existencia o sospecha de existencia de la misma determina que ese sujeto no pueda ser incluido en el Estudio Clínico, aunque el mismo cumpla con los criterios de inclusión.

#### CRONOGRAMA

Descripción escrita de la distribución de las actividades en el tiempo.

#### CURRICULUM VITAE

Documento en el que se vuelcan los datos personales y antecedentes profesionales, docentes y de investigación de una persona.

#### D

#### DATO FUENTE

Información sobre hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades, necesaria para la reconstrucción y evaluación del Estudio Clínico y documentada en registros originales o copias de ellos certificadas por su responsable, denominados documentos fuente. El dato fuente debe ser atribuible, legible, exacto y contemporáneo.

#### DATOS ORIGINALES

Son todos los registros o copias certificadas de las observaciones originales, hallazgos clínicos u otras actividades en un Estudio Clínico, necesarios para la reconstrucción y evaluación del estudio. Tal información incluye: Estudios de laboratorio, cálculos y documentos, registro de datos en instrumentos automáticos o exactos, copias verificadas, microfichas, etc. También incluye negativos fotográficos, videograbaciones, microfilmaciones o medios magnéticos.

#### DATO PERSONAL

Información de cualquier tipo referida a personas físicas o de existencia ideal determinadas o determinables.

#### DISPOSITIVO MÉDICO/ PRODUCTO MÉDICO

Producto para la salud tal como equipamiento, aparato, material, artículo o sistema de uso o aplicación médica, odontológica o laboratorial, destinada a la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación o anticoncepción y que no utiliza medio farmacológico, inmunológico o metabólico para realizar su función principal en seres humanos, pudiendo entretanto ser auxiliado en su función, por tales medios.

## DISPOSITIVO MÉDICO/ PRODUCTO MÉDICO EN INVESTIGACIÓN

Dispositivo/ producto médico objeto de la investigación, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se usen en forma diferente a la autorizada o para tratar una indicación no autorizada.

## DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Proceso intelectual (que debe ser claramente escrito) mediante el cual se interpreta la información recogida mediante el estudio (resultados).

Tiene por objeto contrastar los resultados obtenidos con los resultados existentes o posibles, o los resultados obtenidos por otros autores empleando el mismo diseño de estudio.

Para ello debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- a) Significación y limitación de los resultados obtenidos.
- b) Comprobación de la hipótesis planteada.
- c) Comentario y explicación de la coherencia o de las contradicciones entre sí, de los datos hallados.
- d) Comentario y explicación de la consistencia e inconsistencia de los datos hallados con los de otros investigadores.
- e) Posibles implicancias y otras deducciones derivadas de los puntos anteriores.
- f) Nuevas preguntas o problemas planteados a partir de esta discusión y posibles líneas futuras de investigación.

## DOCUMENTOS ESENCIALES

Documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generados.

## DOCUMENTOS FUENTES

Documentos y registros originales de los datos clínicos usados en un estudio, tales como historia clínica, registros de laboratorio o farmacia, informes de imágenes y las imágenes mismas, diarios de participantes, datos registrados en instrumentos automatizados, medios magnéticos o microfilm y negativos fotográficos. Incluye a las copias exactas certificadas de ellos.

## E

### EFECTIVIDAD

El producto médico será efectivo cuando pueda determinarse que, basado en evidencia científica válida, en una porción significativa de la población blanco, cuando se utiliza según los usos a los que fue destinado y bajo las condiciones adecuadas, acompañado por directivas y precauciones, proveerá resultados clínicamente favorables. La evidencia científica válida para determinar la efectividad del dispositivo consistirá principalmente de investigaciones bien controladas.

#### ENMIENDA AL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Descripción escrita de cambios o aclaraciones formales en los documentos o el formulario del consentimiento. Los cambios en los beneficios esperados y riesgos previsibles o que puedan afectar la decisión del participante de continuar en el estudio requieren aprobación del CEI y de la Dirección Nacional de Productos Médicos.

#### ENMIENDA AL PROTOCOLO

Documento de cambios o aclaraciones de un protocolo de estudio. Las enmiendas pueden ser: (a) sustanciales o mayores, cuando describen cambios en el diseño, población, procedimientos o producto en investigación, y requieren aprobación del CEI y de la Dirección Nacional de Productos Médicos. No se admitirán más de 3 enmiendas mayores o sustanciales, o (b) no sustanciales o administrativas, cuando reflejan, por ejemplo, sólo cambios en los datos de contacto.

#### ENSAYO CLINICO

Ver: ESTUDIO CLINICO.

#### ESTUDIO CLÍNICO

Conjunto de actividades cuya finalidad es obtener un conocimiento generalizable sobre la salud humana para su aplicación en medicina, ciencias de la vida y sus tecnologías relacionadas. Los Estudios Clínicos pueden ser observacionales o experimentales, según si el investigador interviene o no en la variable en estudio.

#### ESTUDIO CLÍNICO EXPERIMENTAL (sinónimo: Ensayo Clínico)

Estudio en el cual el investigador selecciona a los individuos con criterios de inclusión y exclusión, interviene de manera activa sobre la variable independiente o predictora, y observa y analiza los cambios que se producen en la variable dependiente o de desenlace a consecuencia de la intervención denominándose (Respuesta o Resultado) a este cambio producido por el impacto de la intervención. Los Ensayos Clínicos controlados al ser específicamente explicativos, son ensayos "Analíticos" conllevan el concepto de contraste de hipótesis (Hipótesis Alternativa o Positiva (H1) establecida por el investigador) frente a una hipótesis nula (H0), que es la imagen en espejo de H1. Las intervenciones pueden ser: medicamentos de síntesis, productos de origen biológico, productos médicos, técnicas quirúrgicas, etc.

Son estudios considerados como de "riesgo mayor" para los participantes.

#### ESTUDIO CLÍNICO MULTICÉNTRICO

Estudio Clínico conducido de acuerdo a un sólo protocolo pero en más de un lugar o institución y, por lo tanto, realizado por más de un investigador.

## ESTUDIO PRECLÍNICO

Son todos aquellos estudios que se realizan "in-vitro" y/o en animales de experimentación, diseñados con la finalidad de obtener la información necesaria para decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos sin exponerlos a riesgos injustificados. Si bien muchos de los estudios preclínicos deben anteceder a los Estudios Clínicos, aquellos que requieren períodos prolongados para su ejecución o son estudios especiales, se continúan durante las primeras fases de los Estudios Clínicos.

## EVENTO ADVERSO (EA)

Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de un Ensayo Clínico de un producto para la salud o procedimiento terapéutico y que no tiene una relación causal necesaria con este tratamiento. Un evento adverso puede ser cualquier efecto desfavorable y no intencionado, incluyendo hallazgos anormales de laboratorio, síntomas o enfermedades asociadas temporalmente con el uso de un producto médico en investigación, esté o no relacionado con éste.

## EVENTO ADVERSO RELACIONADO CON EL DISPOSITIVO O PRODUCTO (EAD)

Evento adverso relacionado con el uso del producto médico en investigación. Definición según ISO 14155/2011.

Nota 1: esta definición incluye eventos adversos que resultan de instrucciones de uso insuficientes o inadecuadas, despliegue, implantación, instalación, u operación, o cualquier otra mala función del dispositivo médico en investigación.

Nota 2: esta definición incluye cualquier evento que resulte de un error en el uso o del mal uso intencional del dispositivo médico.

## EVENTO ADVERSO SERIO (EAS)

Cualquier ocurrencia desfavorable en el transcurso y en el contexto de una investigación sobre un producto o procedimiento diagnóstico o terapéutico que resulta en fallecimiento, amenaza la vida, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, resulta en incapacidad o invalidez persistente o significativa, en una anomalía congénita o defecto de nacimiento o es médicamente significativa según un criterio médico. Lo precedente se aplica sin que sea necesaria la existencia presumible de nexo causal entre la aplicación del producto o tratamiento y el evento adverso.

## EVENTO ADVERSO SERIO RELACIONADO CON EL DISPOSITIVO MEDICO (EASD)

Cualquier evento adverso relacionado con el producto médico en investigación que resulta en cualquiera de las características de un evento adverso serio.

## F

### FALLA DEL DISPOSITIVO/PRODUCTO

Identificación, calidad, durabilidad, seguridad y/o performance inapropiada del producto médico. Estas deficiencias incluyen la mala función del producto médico que podrá o no causar daño a la salud, el uso erróneo y el rotulado inapropiado.

### FALSEAMIENTO DE DATOS

Acto por el cual se modifican o se informan datos no surgidos de la observación arbitrariamente, o se realizan análisis de datos teóricos (no surgidos de una realidad experimental).

### FORMULARIO DE REGISTRO CLÍNICO INDIVIDUAL

Es un documento diseñado para recoger información de cada voluntario, sano o enfermo, durante el curso del Estudio Clínico. Su modelo será presentado conjuntamente con el protocolo de Estudio Clínico y autorizado por la Autoridad de Aplicación. La información será recogida por procedimientos que garanticen la preservación, retención y recuperación y será fácilmente accesible para verificación, auditoría e inspección. Dicho formulario deberá contener la siguiente información:

- a) Fecha, lugar e identificación del estudio.
- b) Identificación de la persona en estudio.
- c) Edad, sexo, altura, peso y raza (si correspondiere) de la persona.
- d) Características particulares (hábitos, por ejemplo de fumar, dieta especial, embarazo, tratamientos anteriores, etc.).
- e) Diagnóstico (indicación para la cual el producto médico en estudio es indicado de acuerdo al protocolo de Estudio Clínico).
- f) Cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.
- g) Duración del padecimiento y/o tiempo transcurrido desde la última crisis (si correspondiere).
- h) Aplicación del producto médico. Cumplimiento de las indicaciones de uso y funcionamiento (si correspondiere).
- i) Duración del procedimiento y/o tratamiento.
- j) Empleo concomitante de otras intervenciones terapéuticas o diagnósticas.
- k) Regímenes dietéticos (si correspondiere).
- l) Registro de las evaluaciones de cada parámetro estudiado (cualitativo o cuantitativo).
- m) Los exámenes de laboratorio y/o controles biológicos.
- n) Registro de eventos y/o efectos adversos (tipo, duración, intensidad, etc.), consecuencias y medidas tomadas.
- ñ) Razones para la salida del estudio (cuando corresponda) y/o

violaciones de los códigos.

G

#### GRUPO CONTROL

Grupo que se utiliza como comparador e indica qué ocurre cuando no se administra el tratamiento que se desea estudiar.

I

#### IMPLANTE

Producto o dispositivo que es colocado dentro de una cavidad formada naturalmente o quirúrgicamente del cuerpo humano y está destinado a mantenerse allí por un período de 30 días o más. De acuerdo a la índole del dispositivo, y a los fines de salvaguardar la salud pública, la Autoridad de Aplicación puede determinar que dispositivos colocados por un período menor a 30 días son también implantes.

#### INDICACIÓN

Es la aplicación clínica de un producto médico que proviene de los resultados obtenidos en Ensayo/s Clínico/s controlado/s y/o de bibliografía internacional suficientemente validada (por ejemplo, publicaciones que poseen árbitros independientes).

#### INFORME FINAL

Ver: COMUNICACIÓN FINAL

#### INFORME PERIÓDICO

Ver: COMUNICACIÓN PERIÓDICA

#### INSPECCIÓN

Revisión oficial llevada a cabo por la autoridad de aplicación, de documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro recurso que se considere relacionado con el Estudio Clínico y pueda ser localizado en el centro de investigación, en las instalaciones del patrocinador o de la organización de investigación por contrato (OIC) o en otros sitios que se consideren apropiados.

#### INSPECTOR

Persona designada por la autoridad sanitaria y/o reguladora competente para realizar inspecciones del estudio.

#### INSTITUCIÓN O CENTRO DE INVESTIGACIÓN

Cualquier entidad pública o privada, agencia o instalación médica u odontológica donde se realizan los Estudios Clínicos.

#### INVESTIGADOR

Profesional responsable de la conducción del Ensayo Clínico en el centro de investigación. Si es un equipo el que realiza el ensayo, el

investigador es el responsable del equipo y se denomina investigador principal. El investigador principal puede delegar tareas a su equipo, pero no sus responsabilidades. El investigador-patrocinador es la persona física que inicia, gestiona, financia y conduce, sólo o junto con otros, un Estudio Clínico, quedando bajo su responsabilidad la administración, entrega y utilización del producto en investigación.

## M

### MONITOR

Persona designada por el Patrocinante o por la organización de servicios de investigación responsable ante los mismos para controlar y comunicar el cumplimiento del protocolo autorizado y el progreso del Estudio Clínico así como para verificar la información.

### MODELOS EXPERIMENTALES

Animal capaz de reproducir las condiciones experimentales de utilización de un producto médico en el ser humano, y en el cual se pueden controlar y/o medir las variables indicadoras de éxito o fracaso del mismo.

### MONOGRAFÍA DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN (MPI)

(Sinónimo: manual del investigador)

Compilación de los datos clínicos y no clínicos de medicamentos, productos o procedimientos médicos en investigación relevantes para su estudio en seres humanos.

### MONITOREO

Acto de vigilar el proceso de un Estudio Clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y comunicado de acuerdo con el protocolo, MPO, BPC y los requisitos reguladores aplicables.

## O

### ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (OIC)

Persona física o jurídica contratada por el patrocinador para realizar una o más de sus funciones o actividades relacionadas con el Estudio Clínico.

## P

### PARTICIPANTE DEL ESTUDIO

Individuo, sano o enfermo, que participa en un estudio de farmacología clínica en calidad de sujeto de la investigación.

### PATROCINADOR

Persona física o jurídica responsable de iniciar, administrar, controlar y financiar un Estudio Clínico.

## PLAN EXPERIMENTAL

Documento escrito en el que deben constar:

- a) El equipo de investigadores que llevará a cabo el estudio.
- b) El problema investigado y sus antecedentes en forma resumida.
- c) La pregunta que se trata de contestar y la respuesta probable entre términos de hipótesis.
- d) La descripción de la población, la muestra, los estímulos y las respuestas, que constituirán el experimento.
- e) La forma en que se ordenarán y agruparán en el tiempo y en el espacio los elementos descriptos, en lo que se denomina Diseño Experimental.
- f) Las tablas que describen el desarrollo del experimento en el tiempo y la oportunidad en que se aplicarán los estímulos aplicados.
- h) La forma en que se medirán las respuestas y las planillas o formularios en que éstas serán consignadas y ordenadas para tipificarlas y analizarlas.
- i) La forma en que se han asegurado los requisitos éticos y legales.

## POBLACIÓN VULNERABLE

Individuos o grupo de individuos cuyo deseo de participar en un Ensayo Clínico puede ser mal influenciado por la expectativa, justificada o no, de los beneficios asociados con su participación (influencia indebida), o por una amenaza por parte de los investigadores u otra relación desigual en caso de rehusarse a participar (coerción).

## PRODUCTO COMPARADOR

Producto comercializado o en investigación o placebo que se usa como control de referencia en un Estudio Clínico.

## PROGRAMA

Conjunto de instrucciones, fijando tiempo y espacio para la consecución de los objetivos establecidos.

## PROTOCOLO

El documento que describe los antecedentes, fundamentos, objetivos, diseño, metodología, consideraciones éticas, aspectos estadísticos y organización de un estudio.

R

## REPRESENTANTE LEGAL

Persona autorizada por el Código Civil o por leyes aplicables que actúa como representante de un potencial participante en un Estudio Clínico para otorgar el consentimiento informado del estudio.

#### REPRODUCIBILIDAD

Es la precisión que mide la variabilidad entre los resultados de las mediciones efectuadas sobre una misma muestra en diferentes sitios.

#### RESULTADOS

Información obtenida luego de haber finalizado el estudio y que debe ser analizada estadísticamente.

#### S

##### SEGURIDAD

Un producto médico demuestra seguridad, cuando puede determinarse, basado en evidencia científica válida, que existe un beneficio comprobado por la salud, cuando se lo utiliza según los usos a que fue destinado y bajo las condiciones adecuadas. La utilización será segura, cuando sea acompañada por directivas y precauciones, evitando algún riesgo probable. La evidencia científica válida para determinar la seguridad de un dispositivo demostrará adecuadamente la ausencia de riesgo no razonable de enfermedad o injuria asociado con el uso del dispositivo.

##### SESGO

Es el desplazamiento de todas las observaciones obtenidas de una muestra en relación al valor real o aceptado. También se acepta su empleo para referirse a un error sistemático o consistente en los resultados de una prueba.

##### SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Nivel de significación; Nivel de significancia; Significancia estadística; Alfa

Probabilidad ( $p$ ) de cometer un Error Alfa o Error de Tipo I, expresada en porcentaje y denominada alfa. Los valores de Alfa generalmente utilizados son 5 % y 1 %, correspondiendo a  $p=0,05$  y  $p=0,01$ .

#### T

##### TESTIGO INDEPENDIENTE

Persona independiente del investigador y de su equipo que participa en el proceso de obtención del consentimiento informado como garantía de que en él se respetan los derechos e intereses de un

potencial participante vulnerable por su condición cultural, educativa, social o económica.

V

## VALIDACIÓN

Acción que determina, de acuerdo con los principios de Buenas Prácticas de Investigación Clínica, que los procedimientos, procesos, equipos, material, actividades o sistemas, realmente conducirán a los resultados esperados.

## ANEXO II

Elementos requeridos para el consentimiento informado.

El documento de información para obtener el consentimiento de un participante potencial o su representante en los casos legalmente previstos, debe contener los siguientes elementos:

- (a) el título de la investigación y el objetivo o propósito de la investigación;
- (b) datos del patrocinador en el país: nombre o denominación y razón social, y domicilio;
- (c) el número aproximado de participantes que se planea incorporar;
- (ch) aspectos experimentales del estudio;
- (d) tratamientos del estudio, la forma y probabilidad de asignación a cada tratamiento;
- (e) todos los procedimientos a los que se someterá el participante, el cronograma de visitas a las que se espera que asista y la duración prevista de su participación;
- (f) constancia de que todos los productos y procedimientos relacionados a la investigación serán gratuitos para el participante;
- (g) los beneficios razonablemente esperados de la participación en la investigación. Cuando no se prevea un beneficio clínico para el participante, esto debe expresarse específicamente;
- (h) los riesgos o molestias previstos para el participante y, en casos de embarazo o lactancia, para el embrión, feto o lactante;
- (i) descripción de los mecanismos de prevención y protección del embarazo;
- (j) procedimientos o tratamientos alternativos al estudio y sus beneficios potenciales;
- (k) los compromisos que asume el participante si aceptara participar;
- (l) utilización prevista para todas las muestras que se obtengan, si corresponde;
- (ll) la compensación disponible para el participante por gastos que ocasione su participación. En casos de que el pago por la participación estuviere permitido, su monto y mecanismo;
- (m) asistencia y cobertura médica a cargo del patrocinador para el participante en caso de daño, lesión o evento adverso relacionados con el estudio y a quién y cómo deberá contactar en ese caso;

- (n) constancia de la contratación de un seguro o la constitución de otra forma de garantía en el país para la cobertura de los riesgos o potenciales daños o perjuicios que pudieran derivarse de la participación en el estudio;
- (ñ) deberá constar la siguiente frase: "Con la firma de este consentimiento informado Usted no renuncia a los derechos que posee de acuerdo con el Código Civil y las leyes argentinas en materia de responsabilidad civil por daños";
- (o) especificación de que el patrocinador financia honorarios de los investigadores y el costo de los procedimientos del estudio mediante un acuerdo con el investigador y/o la institución;
- (p) los posibles conflictos de intereses y afiliaciones institucionales del investigador;
- (q) una constancia de que la participación en la investigación es voluntaria y que el candidato puede rehusarse a participar o abandonarla en cualquier momento, sin tener que expresar las razones de su decisión y sin ninguna pérdida de beneficios a los que tiene derecho;
- (r) una constancia de que sus datos de identificación se mantendrán en forma confidencial, aún en caso de publicación de los resultados de la investigación.
- (s) el compromiso de brindar respuesta oportuna a preguntas, aclaraciones o dudas sobre los procedimientos, riesgos o beneficios relacionados con la investigación;
- (t) el compromiso de la comunicación oportuna al participante o a su representante legal de toda información nueva que pueda modificar su decisión de seguir participando en el estudio;
- (u) las circunstancias y/o razones previstas por las cuales se podría finalizar prematuramente la investigación o la participación de la persona en la misma;
- (v) una descripción de los derechos de la persona como participante de una investigación, incluyendo el acceso y derecho a disponer de su información relacionada con el estudio;
- (w) permiso que el participante debe otorgar a los representantes del patrocinador, el CEI y la autoridad reguladora para acceder a sus registros médicos, señalando su alcance y haciendo constar que se autoriza dicho acceso por la firma del formulario de consentimiento;
- (x) los datos de contacto del investigador y del CEI que aprobó el estudio;
- (y) deberá constar la siguiente frase: "Este estudio de investigación clínica con un dispositivo médico ha sido autorizado por la agencia regulatoria de cada Estado Parte.
- (z) página de firmas, con espacio para firma, aclaración y fecha del participante, representante legal y/o testigo, si corresponde, y del investigador que condujo el proceso.

## **ANEXO III**

### **GUÍA DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA PARA ESTUDIOS CLINICOS DE PRODUCTOS MÉDICOS.**

#### **5. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

##### **5.1. Generalidades**

5.1.1. El consentimiento informado es el proceso que permite asegurar que un participante potencial toma de manera voluntaria, libre de incentivos indebidos y de coerción, la decisión de participar en una investigación en salud humana, siempre que ésta sea consistente con sus valores, intereses y preferencias.

5.1.2. El proceso de consentimiento informado deberá ser conducido por el investigador o un subinvestigador capacitado y autorizado para ello en la planilla de delegación de funciones.

5.1.3. En el caso de que un potencial participante no pudiera otorgar por sí el consentimiento informado, el mismo deberá obtenerse de quienes resulten ser sus representantes de acuerdo con la legislación argentina en la materia. Se debe solicitar igualmente el asentimiento del participante luego de informársele acerca del estudio, en la medida que su entendimiento lo permita, y su decisión de participar o no debe ser respetada.

5.1.4. En los casos de vulnerabilidad educativa, cultural, social o económica del participante potencial de un estudio, en el proceso de consentimiento informado debe participar un testigo independiente del investigador y de su equipo, quien deberá firmar y fechar el formulario de consentimiento como constancia de su participación. En los centros que atiendan mayoría de pacientes vulnerables, el CEI podrá establecer que este requisito aplique a todos los casos.

5.1.5. En situaciones agudas que requieran una intervención médica inmediata, podrá usarse un resumen de la información escrita para el participante, aprobada por el CEI y por ANMAT. La información oral debe suministrarse en presencia de un testigo independiente, quien deberá firmar, junto al investigador, el resumen escrito de la información y la página de firmas del consentimiento. El participante o su representante deben firmar también la página de firmas y recibir luego un original de la misma y una copia del resumen de la información.

##### **5.2. Pautas para la obtención del consentimiento**

5.2.1. El documento de consentimiento informado incluye al menos dos secciones: las hojas de información para el participante y la página de firmas.

Todo documento que se prevea usar en el proceso debe ser aprobado por el CEI y por las. La sección de información deberá contener todos los elementos detallados previamente en el presente anexo.

5.2.2. El consentimiento informado debe obtenerse antes de proceder con la evaluación de los criterios de elegibilidad o cualquier otro procedimiento específico del estudio.

5.2.3. La información oral y escrita que se brinde al participante potencial o a su representante en los casos legalmente previstos debe ser presentada en forma clara, precisa, completa, veraz, en lenguaje práctico y adecuado a su comprensión, sin incluir ninguna expresión que pueda inducir a creer al participante que carece o renuncia a alguno de sus derechos legales o que el investigador, institución o patrocinador se liberan de sus responsabilidades mediante la firma del consentimiento. El documento escrito deberá guiar la explicación verbal.

5.2.4. El investigador o el subinvestigador autorizado deberán brindar oportunidad y tiempo suficiente para que el participante potencial o a su representante puedan considerar todas las opciones, realizar las preguntas que deseen y quedar satisfechos con las respuestas, y luego verificar mediante preguntas que ellos hayan comprendido toda la información recibida.

5.2.5. Luego de cumplido el proceso de información, el participante o su representante en los casos legalmente previstos, el investigador o subinvestigador autorizado y el testigo, cuando corresponda, deberán firmar y fechar dos originales de la página de firmas del consentimiento, como declaración de haber recibido y comprendido la información y haber tomado la decisión libre y voluntaria de participar en el mismo. El participante o su representante deberán recibir uno de los originales de la página de firmas y una copia de la sección de información escrita.

5.2.6. El proceso de obtención del consentimiento se deberá documentar en la historia clínica del participante, incluyendo fecha y hora de inicio, que se le brindó tiempo para reflexionar y hacer preguntas, se verificó la comprensión de la información, se firmaron dos originales de la página de firmas y uno de ellos se entregó al participante o a su representante.

5.2.7. En los casos en que el consentimiento lo otorgue un representante legalmente aceptable del participante, o que se haya requerido un testigo para el proceso, se deberá documentar en la historia clínica el motivo de tal situación y el cumplimiento de los requisitos aplicables a la misma. En la historia clínica debe constar, además, tanto la presencia como la ausencia de una condición de vulnerabilidad del participante potencial.

5.2.8. Toda nueva información o cambios en el protocolo que pudieran afectar la seguridad del participante o su decisión de continuar en el estudio deben comunicarse en forma verbal y escrita al participante o su representante legal a fin de obtener su consentimiento. El nuevo documento de consentimiento debe ser previamente aprobado por el CEI y por la Dirección Nacional de Productos Médicos, a menos que fuera necesario implementar los cambios de inmediato por razones de seguridad.

