

# **ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA**

## **Disposición 6677/2010**

### **Apruébase el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. Deróganse Disposiciones A.N.M.A.T.**

Bs. As., 1/11/2010

VISTO la Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/97, sus, modificatorias y complementarias Nros. 3436/98, 3112/00, 690/05, 1067/08 y 6550/08, el Expediente N° 1-47-20664-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

#### **CONSIDERANDO:**

Que la investigación en Farmacología Clínica resulta necesaria para obtener evidencia científica sólida que permita mejorar la calidad de la atención de la salud de la población.

Que para el desarrollo de la investigación clínica en general deben respetarse los derechos y libertades esenciales que son inherentes a la naturaleza humana, y consagrados en la Constitución Nacional y 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 conforme establece la Resolución del Ministerio de Salud N° 1490/07, 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 en Farmacología Clínica, un ingrediente farmacéutico activo (IFA) que constituye una novedad, se somete a la realización de pruebas científicamente validadas a fin de demostrar la eficacia y seguridad del producto propuesto, aportando la evidencia surgida de la realización de los estudios clínicos.

Que esta Administración Nacional aprobó mediante Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/97 el Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica, con el objetivo sustantivo de garantizar el máximo cumplimiento de las reglas establecidas, tanto nacionales, como internacionales, en materia de normas y valores éticos y jurídicos.

Que la experiencia adquirida en la aplicación sistemática de dicha normativa, los progresos registrados en la síntesis y elaboración de nuevos IFA's para empleo en

medicina humana, y el incremento de los estudios sometidos a su autorización han generado la necesidad de definir con precisión el ámbito material de competencia de esta Administración, como asimismo la de extremar la solidez, revisión y actualización permanente de los aspectos procedimentales, de capacitación, éticos y metodológicos, desde la solicitud de autorización y durante su desarrollo, y en particular con relación a las funciones de todos los actores involucrados en la investigación clínica de medicamentos.

Que es función de esta Administración Nacional asegurar que las investigaciones en Farmacología Clínica llevadas a cabo con medicamentos y especialidades medicinales, estén en correspondencia con las normas que actualmente brinda la Farmacología Clínica, en los países con alta vigilancia sanitaria y en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 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 Etica de la Investigación de Nüremberg (1948), de Helsinki (1964 y sus actualizaciones) y en las Guías Operacionales para Comités de Etica 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 en el precedente de Fallos 306:178 la Corte Suprema de Justicia de la Nación puso de manifiesto la relevancia jurídica de los ordenamientos éticos como conjunto de reglas que atañen a los profesionales del arte de curar, señalando que: "no cabe restringir su alcance ni privarlos de toda relevancia jurídica, sino que se impone garantizarles un respeto substancial para evitar la deshumanización del arte de curar, particularmente cuando de la confrontación de los hechos y de las exigencias de la conducta profesional así reglada, podría eventualmente surgir un juicio de reproche con entidad para comprometer la responsabilidad de los interesados".

Que por Resolución del Ministerio de Salud N° 1490/07 se aprobó la GUIA DE LAS BUENAS PRACTICAS DE INVESTIGACION CLINICA EN SERES HUMANOS, que tiene como objetivo normalizar las actividades vinculadas con las investigaciones clínicas en seres humanos con el propósito de asegurar el respeto de los valores éticos, los derechos, la seguridad y la integridad de los sujetos participantes.

Que a través de la Disposición A.N.M.A.T. N° 1310/2009 se incorporó la mencionada Guía al Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica, aprobado por Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/97.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 3436/98 se estableció un mecanismo para aprobar las modificaciones a los estudios clínicos ya autorizados por esta Administración.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 3112/00 se modificó la Disposición A.N.M.A.T. N° 3436/98, en relación con la incorporación y/o desvinculación de establecimientos de salud e investigadores autorizados.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 690/05 se aprobó la Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos, a los fines de controlar que los ensayos clínicos estén conducidos de acuerdo con los estándares de Buena Práctica Clínica y los requerimientos regulatorios vigentes, y asegurar que los derechos y el bienestar de los sujetos que participan en ellos se encuentren protegidos y que los datos obtenidos sean confiables.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 1067/08 se modificó la Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/97 respecto de los Reportes de los Eventos Adversos, abrogándose la Disposición A.N.M.A.T. N° 2124/05.

Que a través de la Disposición A.N.M.A.T. N° 6550/2008 se modificaron y actualizaron distintos aspectos de la Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/97.

Que conforme las consideraciones efectuadas precedentemente esta Administración considera necesario dictar un nuevo REGIMEN DE BUENA PRACTICA CLINICA PARA ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos, el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.

Por ello,

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

**Artículo 1°** — Apruébase el REGIMEN DE BUENA PRACTICA CLINICA PARA ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA, que obra como Anexo, formando parte integrante de la presente Disposición.

**Art. 2°** — Establécese que una vez presentada la documentación a que se hace referencia en el régimen aprobado por el artículo 1° de la presente Disposición, esta Administración deberá expedirse en el término de 90 (noventa) días hábiles a contar de la fecha de iniciación del trámite. Dicho plazo podrá ser suspendido toda vez que se realicen objeciones y hasta tanto el interesado haga entrega del total de la documentación y/o cumplimente todas las observaciones y/o aclaraciones solicitadas.

**Art. 3°** — Cualquier incumplimiento al régimen que se aprueba por el artículo 1° de la presente Disposición hará pasible a los infractores de las sanciones previstas en la Ley N° 16.463 y en el Decreto N° 341/92, sin perjuicio de la adopción de las medidas preventivas que correspondan.

**Art. 4°** — Deróganse las Disposiciones A.N.M.A.T. Nros. 5330/97, 3436/98, 3112/00, 690/05, 1067/08 y 6550/08.

**Art. 5°** — La presente Disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

**Art. 6°** — Regístrese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese al Ministerio de Salud - Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, a las cámaras y asociaciones profesionales del sector. Comuníquese a la Dirección de Planificación y Relaciones Institucionales, al Instituto Nacional de Medicamentos y a la Dirección de Evaluación de Medicamentos. Cumplido, archívese. — Carlos Chiale.

## ANEXO I: REGIMEN DE BUENA PRACTICA CLINICA PARA ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA

### INDICE

#### SECCION A: GENERALIDADES

1. Definiciones
2. Objetivos
3. Ambito de aplicación y alcances
4. Principios generales
5. Incumplimiento

#### SECCION B: REQUISITOS DE DOCUMENTACION PARA AUTORIZACION DE ESTUDIOS DE

#### FARMACOLOGIA CLINICA

1. Objetivo
2. Documentación general
3. Monografía del producto en investigación
4. Protocolo
5. Consentimiento informado
6. Cambios al protocolo, consentimiento informado y MPI
7. Reacciones adversas medicamentosas serias e inesperadas
8. Informes del estudio y otras comunicaciones

#### SECCION C: GUIA DE BUENA PRACTICA CLINICA PARA ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA

## CLINICA

1. Objetivo
2. El investigador
3. El patrocinador
4. El comité de ética en investigación
5. El consentimiento informado
6. Protección del participante del estudio
7. Acuerdos y financiamiento
8. Producto en investigación
9. Informes y comunicaciones
10. Cambios durante el estudio
11. Registro de datos clínicos
12. Documentos esenciales del estudio
13. Monitoreo
14. Auditoría
15. Suspensión o cancelación del ensayo

## SECCION D: INSPECCIONES DE ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA

1. Objetivo
2. Alcance y autoridad
3. Proceso de inspección
4. Selección del estudio y el investigador
5. Selección del inspector
6. Preparación de la inspección
7. Anuncio de inspección
8. Conducción de la inspección

9. Procedimientos de revisión de registros

10. Acta de inspección

11. Informe técnico de inspección

12. Resultado de la inspección

SECCION E: GLOSARIO

SECCION F: FORMULARIOS

SECCION A: GENERALIDADES

1. DEFINICIONES

1.1. La Buena Práctica Clínica (BPC) es un 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 este estándar provee una garantía pública de la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en tales ensayos, de modo consistente con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y de que los datos de los ensayos clínicos sean confiables.

1.2. Los estudios de farmacología clínica son los ensayos que evalúan la seguridad y eficacia de una intervención farmacológica destinada a la prevención, tratamiento o diagnóstico de una enfermedad. La investigación en salud humana en general ha aportado grandes beneficios en términos de mitigación de padecimientos y de prolongación de la vida humana. Sin embargo, los ensayos clínicos en particular implican riesgos para los individuos que participan en ellos, fundamentando de esta manera la necesidad de contar con un mecanismo estatal de regulación y fiscalización que garantice el mayor nivel de protección posible para los participantes.

2. OBJETIVOS

2.1. El Régimen de Buena Práctica Clínica de Estudios de Farmacología Clínica (BPC-EFC) establece los requisitos que deberán cumplir patrocinadores e investigadores de tales estudios dentro de las funciones atribuidas a esta Administración para su autorización y fiscalización.

2.2. El Régimen de BPC-EFC tiene como objetivos proteger los derechos y el bienestar de los seres humanos que participen en estudios de farmacología clínica y brindar una garantía de la calidad y la integridad de la información obtenida de tales estudios.

3. AMBITO DE APLICACION Y ALCANCES

3.1. El ámbito de aplicación del presente Régimen serán los estudios de farmacología clínica con fines registrales y/o reguladores en el país o en el extranjero, debiendo las personas de existencia física o ideal solicitar autorización a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) antes de su realización,

dando cumplimiento a los requisitos establecidos en este Régimen. Se entenderán comprendidos los siguientes estudios:

- (a) estudios de Fases I, II y III;
- (b) estudios de productos ya registrados en ANMAT que evalúen una nueva indicación, nueva concentración si es mayor a la ya registrada, nueva posología o nueva forma farmacéutica con propósito de registro;
- (c) todos los estudios de farmacocinética, biodisponibilidad y bioequivalencia.

3.2. La Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM) de esta Administración tendrá las siguientes funciones y facultades en relación a la autorización y fiscalización de los estudios de farmacología clínica en el ámbito de su competencia:

- (a) evaluar el protocolo y la información del estudio y emitir un informe técnico, con el fin de recomendar al Director Nacional de esta Administración su autorización, objeción o rechazo;
- (b) requerir una modificación al protocolo antes o durante la ejecución del estudio;
- (c) aprobar, objetar o rechazar a los investigadores y/o los centros de investigación propuestos para llevar a cabo el estudio;
- (d) incorporar a la base de datos de esta Administración los estudios clínicos presentados, consignando su grado de avance en el caso de los estudios autorizados;
- (e) realizar una inspección previa a la autorización del estudio a un centro de investigación, cuando lo considere pertinente;
- (f) intervenir, luego de la autorización del estudio, a través del Servicio de Comercio Exterior dependiente de la DEM, para autorizar el ingreso o egreso de materiales del estudio en el país;
- (g) autorizar las enmiendas al protocolo y/o al consentimiento informado, las incorporaciones o cambios de investigador y/o de centros de investigación y la importación o exportación de materiales de los estudios en el ámbito de competencia de esta Administración;
- (h) evaluar los informes periódicos y finales de los investigadores;
- (i) realizar un análisis de los resultados obtenidos toda vez que lo considere necesario;
- (j) controlar el cumplimiento de la presente normativa mediante convocatoria y/o inspección al investigador, patrocinador u organización de investigación por contrato (OIC) de un estudio de farmacología en el ámbito de su competencia;
- (k) convocar, examinar y/o interrogar a los participantes incluidos en el estudio como parte de la evaluación de rutina del estudio, cuando exista información que indique un

peligro para su salud, surjan elementos de duda sobre el cumplimiento de la normativa vigente y/o cuando la autoridad de aplicación lo considere pertinente y oportuno;

(I) suspender el estudio en un centro de investigación por incumplimiento a la presente norma o por razones de seguridad de los participantes.

#### 4. PRINCIPIOS GENERALES

4.1. En todo estudio de farmacología clínica, los intereses y el bienestar de cada participante del estudio deben prevalecer por sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

4.2. Los estudios de farmacología clínica deberán respetar los principios éticos y científicos aceptados, y la integridad física y mental de los participantes de la investigación, así como su intimidad y la protección de sus datos personales en cumplimiento con la Ley N° 25.326 o la que la sustituya.

4.3. Los estudios de farmacología clínica deben estar precedidos por estudios preclínicos, toda vez que sea pertinente según el tipo de ingrediente farmacéutico activo (IFA) a estudiar, que demuestren que el producto en investigación posee una ventaja terapéutica potencial y que los riesgos para los participantes se justifican en relación con los beneficios esperados.

4.4. Los estudios preclínicos deben realizarse según la Buena Práctica de Laboratorio (BPL) y los productos en investigación deben fabricarse, manejarse y almacenarse según la Buena Práctica de Fabricación (BPF). En estudios con productos no definidos o no regidos por la BPL o la BPF, por ejemplo, productos biológicos, el patrocinador deberá establecer las pautas de desarrollo y control y los procedimientos para su uso, los cuales deberán ser aprobados por esta Administración.

4.5. El patrocinador y los investigadores de un estudio de farmacología clínica comprendido en la presente normativa deberán cumplir con las obligaciones establecidas en la misma.

4.6. Los estudios de farmacología clínica deben describirse en un protocolo claro y detallado y deberán haber sido evaluados y aprobados por un Comité de Ética en Investigación (CEI) y autorizados por esta Administración, antes de iniciar la incorporación de participantes en un centro de investigación.

4.7. Los estudios de farmacología clínica deben ser conducidos por investigadores que posean la formación y capacitación apropiadas para la tarea, según lo establecido en el punto 2.2 (c) y (d) de la Sección B.

4.8. Los investigadores deberán obtener un consentimiento informado libre y voluntario de los potenciales participantes o de sus representantes, antes de su incorporación en el estudio.

4.9. Los tratamientos y procedimientos relacionados con el estudio deben ser gratuitos para todos los participantes.

4.10. El transporte de muestras biológicas obtenidas en los estudios debe cumplir las normas nacionales e internacionales aplicables.

## 5. INCUMPLIMIENTO

5.1. Cualquier incumplimiento del presente Régimen hará pasibles a los investigadores y/o a los patrocinadores involucrados de las sanciones y/o medidas preventivas previstas en la Ley Nacional N° 16.463 y el Decreto 341/92 o en las normas que los sustituyan, sin perjuicio de las acciones penales a que hubiere lugar y/o la denuncia a las autoridades competentes en materia de ejercicio profesional.

## SECCION B: REQUISITOS DE DOCUMENTACION PARA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA

### 1. OBJETIVO

1.1. Esta sección establece y describe todos los documentos que esta Administración requiere para la revisión inicial y continua de un estudio de farmacología clínica.

1.2. El patrocinador del estudio de farmacología clínica es el responsable de presentar toda la documentación establecida en esta sección.

### 2. DOCUMENTACION GENERAL

2.1. Solicitud de autorización del estudio: el patrocinador del estudio deberá presentar a esta Administración los siguientes documentos para solicitar su autorización, en el orden indicado:

(a) formulario EFCA1 completo y firmado por el patrocinador (Sección F);

(b) comprobante de pago de arancel;

(c) composición del Consejo Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD), si corresponde;

(d) constancia de la delegación de funciones al representante del patrocinador autenticada con apostilla de La Haya y traducción por traductor matriculado, cuando correspondiere;

(e) declaración jurada original del patrocinador de que el producto en investigación cumple con los requisitos de BPF establecidos para tal fin. En el caso de productos no completamente regidos por BPF, se deben identificar los aspectos de la producción que no cumplen las BPF;

(f) protocolo del estudio;

(g) versión general del consentimiento informado;

(h) monografía del producto en investigación (MPI);

(i) nota de solicitud de importación o exportación de materiales o muestras del estudio. Para fármacos se debe especificar: nombre, forma farmacéutica, concentración y cantidad. Para las muestras biológicas: tipo, de muestra y destino. Para otros materiales: detalle y cantidad;

(j) para la importación de psicofármacos, declaración jurada del director técnico indicando los números de lote de productos a utilizar y la lista de investigadores autorizados a recibirlos;

(k) copia de la etiqueta del producto en investigación en idioma español.

2.2. Solicitud de autorización del investigador y centro de investigación: para la autorización de cada investigador principal y centro de investigación, el patrocinador deberá presentar:

(a) formulario EFCA2 completo y firmado (Sección F);

(b) copia de la Disposición autorizante del estudio de farmacología clínica;

(c) currículum vitae resumido, firmado y fechado por el investigador;

(d) copias autenticadas de título profesional y matrícula profesional en la jurisdicción sanitaria sede del estudio, y de las constancias de capacitación y/o experiencia en investigación clínica;

(e) para estudios de Fase II y III, copia autenticada del título de especialista o del certificado de residencia completa o de postgrado en la especialidad de la enfermedad en estudio;

(f) nota original de compromiso a cumplir con el protocolo del estudio (indicando el título), la Declaración de Helsinki y el Régimen de BPC-EFC de ANMAT;

(g) copia autenticada de la aprobación del estudio por un Comité de Ética en Investigación (CEI), especificando todos los documentos revisados, por ejemplo, protocolo, consentimiento informado y monografía del producto en investigación. Se aceptará sólo una aprobación por un CEI por cada centro de investigación;

(h) lista fechada de miembros de cada CEI, incluyendo el nombre, fecha de nacimiento, sexo, profesión u ocupación, posición en el comité y relación con la institución;

(i) copia autenticada de la autorización del estudio por la máxima autoridad de la institución sede. En caso de que la jurisdicción sanitaria requiriese el registro de investigaciones en salud, copia autenticada de la constancia de registro del estudio en la jurisdicción;

(j) copia autenticada de la autorización de la autoridad de la institución sede para la revisión del estudio por un CEI externo, si corresponde;

(k) constancia autenticada de la habilitación sanitaria vigente del centro de investigación;

(I) consentimiento informado específico para el centro, si corresponde.

2.3. Los documentos generales deben presentarse en el orden antes detallado.

2.4. Todos los documentos que se sometan a esta Administración deben presentarse en idioma español, a excepción de la MPI dado que ésta sólo se utiliza como antecedente del estudio. El protocolo, el consentimiento informado y los formularios EFCA deberán presentarse en papel y en versión electrónica adjunta.

2.5. En el caso que sea necesario realizar una corrección en cualquiera de los documentos ya presentados, incluyendo el protocolo, consentimiento informado y MPI, se deberá adjuntar el documento original, el documento corregido y una nota explicando el error e identificando el número de expediente de la presentación original.

2.6. Los siguientes documentos no deberán presentarse para revisión de esta Administración, pero serán requeridos en caso de inspección al centro:

(a) formularios de datos clínicos (FDC);

(b) planillas o diarios de participantes para seguimiento clínico o de adherencia al tratamiento, excluyendo cuestionarios de evaluación de objetivos primarios del estudio;

(c) material a ser utilizado en charlas informativas a potenciales participantes;

(d) plan de monitoreo.

### 3. MONOGRAFIA DEL PRODUCTO EN INVESTIGACION

#### 3.1. Introducción

3.1.1. La monografía del producto en investigación (MPI) es una compilación de los datos clínicos y no clínicos del producto con el fin de proporcionar la información necesaria para el uso clínico correcto y la evaluación apropiada del producto en investigación. Esta guía provee los requisitos de información y estructura que deberá tener una MPI.

3.1.2. Para los estudios de farmacología clínica de Fases I, II y III deberá presentarse la MPI con la información preclínica y clínica correspondiente.

3.1.3. En estudios con IFA ya registrados en ANMAT, se aceptará el prospecto como MPI.

#### 3.2. Información general

3.2.1. La información general deberá Incluir:

(a) nombre del patrocinador;

(b) número y fecha de edición de la MPI;

- (c) nombre/s genérico/s en la Denominación Común Internacional (DCI) o similar, o código del producto en investigación si aún no posee nombre genérico;
- (d) clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), si corresponde;
- (e) clasificación CAS (Chemical Abstract Service);
- (f) propiedades físico-químicas;
- (g) fórmula cuali-cuantitativa;
- (h) forma/s farmacéutica/s a estudiar, incluyendo excipientes;
- (i) propiedades farmacológicas, potencial terapéutico y relación cualitativa y cuantitativa del producto en investigación con la indicación terapéutica del estudio;
- (j) características farmacocinéticas;
- (k) margen de seguridad y efectos adversos previsibles en las dosis propuestas.

### 3.3. Información preclínica

3.3.1. La información preclínica deberá justificar la naturaleza, escala, y duración del ensayo. La descripción de cada estudio preclínico debe presentarse con las siguientes secciones:

3.3.2. Materiales y métodos: debe incluir:

- (a) plan experimental detallado y fundamentado, indicando la BPL a la que se ajusta;
- (b) producto empleado indicando origen, composición, número de lote, número de protocolo de control de calidad y fecha de vencimiento;
- (c) animales o modelos sustitativos usados indicando número, especie, cepa, sexo, edad, peso;
- (d) condiciones experimentales indicando dosis, frecuencia, vías de administración, duración, tipo de alimentación y condiciones ambientales.

3.3.3. Resumen de los resultados obtenidos, incluyendo la naturaleza, momento de aparición, frecuencia, intensidad, reversibilidad y duración de los efectos farmacológicos y tóxicos y de la respuesta a la dosis, y el análisis estadístico de los resultados.

3.3.4. Discusión de los hallazgos más importantes y las conclusiones, incluyendo la respuesta a la dosis de los efectos observados, la relevancia para los seres humanos y todo otro aspecto que se estudiará en seres humanos. Si corresponde, se deberán comparar los hallazgos de las dosis efectiva y no tóxica (índice terapéutico) en la misma especie animal y su relación para la dosis humana propuesta.

### 3.4. Farmacología preclínica

3.4.1. Farmacodinamia: se deberá demostrar la actividad terapéutica potencial y describir los mecanismos de acción posibles del producto y/o de sus metabolitos, incluyendo la evaluación de otras acciones farmacológicas diferentes a los efectos terapéuticos buscados.

3.4.2. Farmacodinamia especial: efectos farmacodinámicos según las indicaciones propuestas, curvas dosis/efecto y tiempo/efecto.

3.4.3. Farmacodinamia general: estudios sobre sistemas cardiovascular, respiratorio, nervioso central, nervioso vegetativo, neuromuscular, urinario, endocrino, digestivo, etc.

3.4.4. Interacciones farmacodinámicas: estudios que determinen este tipo de relaciones.

3.4.5. Mecanismos de acción: descripción de los mecanismos observados.

3.4.6. Farmacocinética: determinación de la velocidad y magnitud de absorción, el modelo de distribución, biotransformación, velocidad y vías de eliminación y localización del IFA en los tejidos. Los estudios incluyen: farmacocinética a dosis única y dosis repetida, distribución en animales normales y gestantes, biotransformación, excreción e interacciones cinéticas.

### 3.5. Toxicología preclínica general

3.5.1. Toxicidad aguda: estos estudios deben haberse realizado en tres especies, de las cuales una deberá ser no roedora, y haberse probado por lo menos dos vías de administración, una de ellas relacionada con la propuesta para el uso humano y la otra debe asegurar la absorción del fármaco. Para un uso humano previsto en una sola dosis, se debe haber utilizado por al menos dos semanas en el ensayo preclínico. El informe debe consignar:

(a) tiempo de aparición y duración de efectos tóxicos, relación dosis-efecto y reversibilidad, y diferencias entre las vías de administración (uso terapéutico propuesto y prueba de absorción);

(b) síntomas de toxicidad y causas de muerte;

(c) parámetros bioquímicos y hematológicos;

(d) observaciones clínicas y anatomopatológicas;

(e) dosis tóxica estimada.

3.5.2. Toxicidad subaguda a dosis repetida: estos estudios deben realizarse en al menos dos especies, una de las cuales debe ser no roedora, con una duración de 12 a 24 semanas para un uso humano propuesto de hasta 4 semanas, según la naturaleza del producto, uso terapéutico propuesto y especie animal utilizada. La vía de administración debe ser la misma que la que se propone en el uso clínico. Se deben utilizar por lo

menos tres dosis, la mayor de las cuales debe producir efectos tóxicos demostrables y la menor ser equivalente a la dosis terapéutica propuesta, según la sensibilidad de la especie utilizada. Deberá consignarse:

- (a) tiempo de aparición y duración de efectos tóxicos, relación dosis-efecto y reversibilidad, y diferencias relacionadas con el sexo y la especie;
- (b) morbilidad y mortalidad;
- (c) parámetros bioquímicos, hematológicos y nutricionales;
- (d) observaciones clínicas y anatomopatológicas;
- (e) dosis de no efecto tóxico y dosis tóxica;
- (f) órganos blanco.

3.5.3. Toxicidad crónica a dosis repetida: estos estudios deben realizarse en dos especies, una de las cuales debe ser no roedora, con una duración mayor a 24 semanas, según la naturaleza del producto, uso terapéutico propuesto y especie animal utilizada. La vía de administración deberá ser la misma que la propuesta en el uso clínico y se deben usar por lo menos tres dosis, la mayor de las cuales debe producir efectos tóxicos demostrables y la menor ser equivalente a la dosis terapéutica propuesta para el uso humano, según la sensibilidad de la especie usada. La información debe consignar los mismos requisitos aplicables a la toxicidad subaguda.

### 3.6. Toxicidad preclínica especial

3.6.1. Efectos sobre la fertilidad: deben ser determinados antes de iniciar la Fase III.

3.6.2. Embriotoxicidad, teratogenicidad y toxicidad pre y postnatal: estos estudios deben ser realizados en no menos de dos especies, una de ellas no roedora, y con al menos tres dosis, la mayor de las cuales deberá ser subtóxica.

3.6.3. Actividad mutagénica in vivo e in vitro, con y sin activación metabólica. Los resultados de ensayos in vitro deberán estar disponibles antes de la primera exposición en humanos. La batería de pruebas estándares deberán estar disponibles antes de los estudios de Fase II.

3.6.4. Carcinogenicidad in vivo e in vitro.

3.6.5. Otros estudios: cuando sea solicitado, se presentarán resultados de irritación local y de sensibilización en animales u otros estudios según la naturaleza del producto.

### 3.7. Productos de origen biológico

3.7.1. Los productos de origen biológico incluyen a vacunas, sangre y derivados, alérgenos, terapias génicas, proteínas recombinantes y otros productos de origen animal o celular con actividad terapéutica específica. Estos productos son más difíciles de caracterizar que los de origen sintético y se requiere de una descripción más detallada de

su estructura y su proceso de fabricación u obtención para demostrar su seguridad, calidad y eficacia.

3.7.2. Como regla general, los estudios de toxicidad de productos de origen biológico deben realizarse en dos especies animales adecuadas a la naturaleza del producto, excepto que:

(a) se trate de un estudio a largo plazo o exista una sola especie adecuada, en cuyos casos una sola especie será aceptable;

(b) no exista ninguna especie adecuada, en cuyo caso se podrá considerar el uso de animales transgénicos que expresen el receptor humano o el uso de proteínas homólogas;

(c) si no se cumple ninguno de los anteriores, se recomienda un estudio a dosis repetida en una sola especie por un período de tiempo apropiado al producto en investigación y evaluando las funciones y la morfología específicas, por ejemplo, cardiovascular o respiratoria.

3.7.3. Además de los requisitos definidos para productos de síntesis, la información preclínica de productos biotecnológicos debe incluir:

(a) evaluación toxicológica de contaminantes e impurezas;

(b) reacciones de antigenicidad, por ejemplo, de anticuerpos anti-producto;

(c) reacciones de inmunotoxicidad, si corresponde, por ejemplo, para inmunomoduladores.

### 3.8. Información clínica

3.8.1. Se deberá presentar una discusión detallada de los efectos conocidos del producto en investigación en seres humanos, incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, respuesta a la dosis, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas.

3.8.2. Se deberá incluir la siguiente información de farmacocinética:

(a) farmacocinética: absorción, unión a proteínas, metabolismo, distribución y eliminación;

(b) biodisponibilidad absoluta y/o relativa, utilizando una forma de dosificación de referencia;

(c) bioequivalencia, cuando corresponda, por ejemplo cuando el producto se fabrique con una tecnología diferente a la que se haya usado para demostrar eficacia y seguridad;

(d) subgrupos de población, por ejemplo, sexo, edad y función orgánica alterada;

(e) interacciones medicamentosas y con alimentos;

(f) Otros datos de farmacocinética.

3.8.3. Se deberá proporcionar un resumen de información sobre seguridad, farmacodinamia, eficacia y respuesta a la dosis del producto y/o sus metabolitos, si corresponde, de estudios en voluntarios sanos y enfermos. Se deben discutir las implicancias de esta información.

3.8.4. La información completa sobre reacciones adversas medicamentosas debe presentarse en tablas, y luego discutirse los patrones de incidencia por indicación o por subgrupo, sobre la base de experiencias con el producto y con productos relacionados.

3.8.5. Si el producto se encuentra comercializado en otro/s país/es, resumen de la información relevante surgida de su uso. Si el producto no fue aprobado o fue suspendido o retirado del mercado en otro/s país/es, identificar el/los países y las razones de tales medidas.

### 3.9. Excipientes

3.9.1. Para todo excipiente sin antecedentes de uso humano deberán presentarse los estudios que avalen la seguridad de su empleo.

## 4. PROTOCOLO

### 4.1. Generalidades

4.1.1. Esta guía describe la información y la estructura que deberá tener el protocolo de los estudios de farmacología clínica.

### 4.2. Información general

(a) título completo del estudio, incluyendo la fase del desarrollo clínico;

(b) número de versión y fecha de la misma;

(c) nombre del patrocinador;

(d) resumen del protocolo;

(e) cronograma de visitas y procedimientos.

### 4.3. Antecedentes y justificación

(a) descripción del problema a investigar y estado actual del conocimiento;

(b) información del producto en investigación, incluyendo resumen de los datos de eficacia, farmacocinética, tolerancia y toxicidad obtenidos en los estudios preclínicos y clínicos;

(c) propósito y relevancia de la investigación propuesta;

(d) fundamento para la fase de desarrollo propuesta para el estudio. En caso de proponerse una superposición de fases, la justificación metodológica pertinente.

#### 4.4. Objetivos

(a) descripción de los objetivos primarios y secundarios.

#### 4.5. Diseño del estudio.

(a) diseño del estudio y justificación de su elección;

(b) método de asignación aleatoria, si corresponde;

(c) otros métodos para reducción de sesgos.

#### 4.6. Población en estudio

(a) número previsto de participantes, incluyendo el cálculo de la potencia y su justificación;

(b) criterios de inclusión y exclusión de participantes, incluyendo criterios diagnósticos;

(c) criterios de retiro de los participantes.

#### 4.7. Análisis estadístico

(a) hipótesis del estudio, especificando las hipótesis nula y alterna;

(b) especificación de métodos descriptivos y de las pruebas estadísticas para las variables;

(c) criterios para el manejo de datos faltantes, excluidos y espurios;

(d) criterios de inclusión o exclusión de participantes en el análisis;

(e) herramientas informáticas a utilizar;

(f) criterios para el procesamiento de información de seguridad;

(g) cronograma de análisis intermedios, si corresponde.

#### 4.8. Evaluación de eficacia

(a) parámetros de eficacia a medir, incluyendo los instrumentos y métodos de medición;

(b) criterios de eficacia.

#### 4.9. Productos en investigación

- (a) descripción de los productos en investigación, indicando IFA, formulación, dosis, vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento y el seguimiento;
- (b) en ensayos de productos de origen biológicos, detalle de la metodología de identificación y de valoración que asegure la uniformidad del preparado o consistencia de lotes a estudiar;
- (c) medicamentos permitidos y no permitidos;
- (d) criterios de suspensión del tratamiento;
- (e) tratamiento de rescate previsto y seguimiento en casos de falla o de eventos adversos.

#### 4.10. Eventos adversos

- (a) procedimientos de registro y comunicación de eventos adversos;
- (b) procedimiento de apertura de enmascaramiento en caso de emergencia, si corresponde.

#### 4.11. Aspectos éticos

- (a) especificación de que la investigación será revisada por un CEI;
- (b) procedimientos para obtención del consentimiento informado;
- (c) protección de la confidencialidad de la información y de la identidad de los participantes;
- (d) detalles de la cobertura y compensación por daño disponibles para los participantes;
- (e) justificación de pagos o compensaciones por gastos disponibles para los participantes;
- (f) previsión de acceso al finalizar el ensayo a la intervención identificada como beneficiosa en el ensayo o a una alternativa apropiada o a otro beneficio adecuado;
- (g) justificación del uso de placebo, en caso de usarse;
- (h) justificación de la realización de la investigación en un grupo vulnerable, si fuera el caso;
- (i) posibles conflictos de intereses.

#### 4.12. Aspectos administrativos y otros

- (a) procedimientos para conservación y almacenamiento de los productos en investigación;

- (b) registro y comunicación de datos clínicos;
- (c) manejo de los documentos del ensayo;
- (d) procedimientos de monitoreo y auditoría;
- (e) criterios para la cancelación del ensayo;
- (f) plan de publicación de los resultados.

## 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

5.1. 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, según la Ley N° 25.326;
- (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 farmacología clínica ha sido autorizado por ANMAT. Si usted tuviera alguna duda sobre el tratamiento de la investigación, puede consultar a ANMAT responde al 0800-333-1234 (línea gratuita)";

(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.

## 6. CAMBIOS AL PROTOCOLO, CONSENTIMIENTO INFORMADO Y MPI

### 6.1. Enmiendas al protocolo y/o al consentimiento informado

6.1.1. Las objeciones que esta Administración realizare al protocolo en la evaluación inicial deberán formalizarse y presentarse en una enmienda antes de su autorización definitiva.

6.1.2. Las enmiendas al protocolo y al consentimiento informado requieren de la aprobación del CEI y la autorización de ANMAT antes de su implementación, a menos que existiera la necesidad de implementarlas de inmediato para proteger la seguridad de los participantes. Las enmiendas de tipo administrativo deberán adjuntarse al consiguiente informe periódico.

6.1.3. La enmienda debe identificar el número de versión y fecha de edición. En el caso de las enmiendas al consentimiento, se recomienda consignar sólo las modificaciones y su contexto, sin necesidad de repetir la información que no ha cambiado.

6.1.4. Junto a la enmienda del protocolo y/o del consentimiento informado, deberá presentarse el formulario EFCA3 (Sección F) completo y firmado por el representante del patrocinador.

6.1.5. En caso de existir versiones del consentimiento informado específicas para centro/s, se deberán presentar las distintas versiones con los cambios resaltados.

### 6.2. Actualización de la MPI

6.2.1. La MPI debe ser actualizada cuando se obtengan nuevos resultados de los estudios del producto en investigación.

6.2.2. La nueva versión de la MPI deberá ser presentada a ANMAT en cuanto esté disponible. Se aceptará una sola MPI actualizada para todos los estudios del mismo producto.

6.2.3. Junto a la nueva versión de la MPI deberá presentarse:

(a) formulario EFCA4 (Sección F) completo y firmado por el representante del patrocinador;

(b) resumen de los cambios realizados y relevancia de la nueva información para los riesgos previstos y los beneficios esperados del estudio.

## 7. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS SERIAS E INESPERADAS

7.1. El patrocinador debe informar a ANMAT toda reacción adversa medicamentosa seria e inesperada (RAMSI) relacionada al producto en investigación en un plazo de 10 días hábiles administrativos a partir de haber tomado conocimiento de ella. Las RAMSI causadas por un producto comparador ya registrado en ANMAT para comercialización en el país o aquellas relacionadas a placebo deberán comunicarse sólo al Sistema de Farmacovigilancia ANMAT.

7.2. En los estudios con tratamiento enmascarado, cuando el patrocinador reciba un informe de EAS deberá verificar el tratamiento que recibe el participante para establecer si se trata de una RAMSI según se define en 7.1, pero sin develar el enmascaramiento al investigador o las personas a cargo del análisis e interpretación de los datos.

7.3. La comunicación de RAMSI deberá incluir la siguiente información:

- (a) denominación de la reacción adversa;
- (b) producto en investigación: código, nombre DCI y/o nombre comercial;
- (c) tipo de informe: inicial, actualización (número de actualización) o final;
- (d) nombre del patrocinador;
- (e) centro de investigación y nombre del investigador;
- (f) número de Disposición ANMAT de autorización del estudio;
- (g) nombre o título del estudio;
- (h) código del participante, edad y sexo;
- (l) fechas de aparición de la RAMSI, informe del investigador y recepción del patrocinador;
- (j) criterio de seriedad de la RAMSI;
- (k) breve descripción de la RAMSI;
- (l) información del producto en investigación: dosis diaria, vía de administración, fechas de inicio y de suspensión, duración de la terapia e indicación;
- (m) especificar si la reacción desapareció al suspender el tratamiento;
- (n) especificar si la reacción reapareció con la reintroducción del tratamiento;
- (ñ) medicamentos concomitantes: posología y fechas de inicio y fin;

(o) antecedentes del participante relevantes para la RAMSI.

7.4. Con una frecuencia semestral a partir de la fecha de autorización de esta Administración del primer estudio con el producto en investigación, el patrocinador debe presentar un resumen único por producto en investigación de todas las RAMSI ocurridas en cualquiera de los centros durante el período correspondiente, indicando la siguiente información:

(a) números de expedientes/disposiciones ANMAT relacionados al producto en investigación;

(b) lista de RAMSI clasificadas por sistema orgánico y tipo de reacción, indicando código de participante, denominación de la reacción adversa, fecha de aparición y país de ocurrencia;

(c) análisis riesgo-beneficio general para el producto en investigación y específico por tipo de reacción, incluyendo en el análisis todos los casos observados de la misma reacción.

7.5. Cuando en el transcurso de cualquiera de los ensayos con el producto en investigación se observe un incremento de los riesgos sobre los beneficios observados, deberá informarse a esta Administración en el plazo de 10 días hábiles administrativos del hallazgo.

## 8. INFORMES DEL ESTUDIO Y OTRAS COMUNICACIONES

8.1. El patrocinador deberá presentar un formulario EFCA5 (sección F) completo de informe periódico por cada investigador con información acerca del avance del estudio en su centro, firmado y fechado por el investigador y el representante del patrocinador, con una frecuencia mínima anual a partir de la fecha de autorización de esta Administración.

8.2. En ensayos clínicos de psicofármacos, los informes periódicos deben presentarse con una frecuencia semestral a partir de la fecha de autorización de esta Administración.

8.3. Los informes del CIMD, si corresponde, deberán adjuntarse a los informes periódicos del estudio, excepto cuando haya un cambio en las condiciones y/o riesgos del mismo, en cuyo caso deberán presentarse dentro de los 10 días hábiles administrativos de obtenido.

8.4. El patrocinador deberá comunicar a la ANMAT los siguientes desvíos del protocolo en el plazo de 10 días hábiles de haber tomado conocimiento de ellos:

(a) desvíos mayores que hayan afectado los derechos o la seguridad de los participantes;

(b) desvíos menores reiterados a pesar de haberse advertido al investigador de su ocurrencia.

8.5. La solicitud de baja o alta de un investigador o centro de investigación debe acompañarse del formulario EFCA2 (Sección F) completo y firmado, junto a los documentos de respaldo. Al solicitar una baja, se deberá explicar el motivo de la misma.

8.6. La cancelación prematura del estudio en un centro/s determinado/s o en el país debe ser comunicada de inmediato a la ANMAT, con la justificación correspondiente.

8.7. Los siguientes cambios durante el estudio deberán ser comunicados a la ANMAT junto con el informe periódico del estudio:

(a) cambios en la composición de los CEI;

(b) cambios de tipo administrativo, por ejemplo, del responsable del estudio o de sus datos de contacto o de los datos de contacto del investigador.

8.8. Los siguientes cambios o novedades del estudio no deberán ser comunicados a ANMAT:

(a) inicio, extensión o finalización del período de enrolamiento o de asignación aleatoria;

(b) extensión de la fecha de vencimiento de los lotes del producto en investigación;

(c) cambios en el plan de monitoreo del patrocinador;

(d) informes de monitoreo de los CEI, excepto en caso de desvío mayor (párrafo 8.4);

8.9. Al finalizar el ensayo, el patrocinador deberá presentar un formulario EFCA5 (sección F) de informe final completo por cada investigador.

8.10. El patrocinador deberá presentar el resultado final del estudio dentro del año posterior al cierre del mismo.

## SECCION C: GUIA DE BUENA PRACTICA CLINICA PARA ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA

### 1. OBJETIVO

Esta sección establece los procedimientos que deberán seguir investigadores y patrocinadores de estudios de farmacología clínica previstos en la presente normativa, con el objetivo de permitir la fiscalización por parte de esta Administración.

### 2. EL INVESTIGADOR

2.1. El investigador es la persona responsable de la conducción de un estudio de farmacología clínica en un centro de investigación. Cuando el investigador planifica, inicia y conduce una investigación por cuenta propia, se constituye en patrocinador del estudio y por ende, asume todas las responsabilidades inherentes a dicho carácter.

2.2. El investigador debe ser idóneo por formación y experiencia para conducir un estudio de farmacología clínica, según conste en su currículum vitae y constancias anexas.

2.3. El investigador puede constituir un equipo de colaboradores calificados y entrenados en todos los requisitos aplicables para llevar a cabo la investigación y, en tal caso, puede delegar algunas de sus funciones, pero no sus responsabilidades a los miembros del equipo. La aptitud de los colaboradores debe estar documentada en sus currículos vitae actualizados.

2.4. El investigador debe mantener una lista actualizada de sus colaboradores, indicando el nombre, función delegada, fecha de inicio de actividades y registro de firmas.

2.5. El investigador y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en este Régimen, los requisitos de la autoridad sanitaria competente y el protocolo del estudio. El investigador y sus colaboradores deben estar familiarizados con la información disponible de los productos en investigación.

2.6. El investigador debe verificar y garantizar la habilitación sanitaria de la institución sede, la adecuación de la infraestructura a los requisitos del estudio y el correcto funcionamiento de todos los equipos, instrumentos e insumos a utilizar. Los estudios de Fase I, farmacocinética, biodisponibilidad y bioequivalencia podrán realizarse sólo en establecimientos asistenciales de 2° ó 3° nivel (con internación), según las normas vigentes establecidas por el Ministerio de Salud, y verificable en la habilitación sanitaria correspondiente.

2.7. En caso de usar avisos en medios de comunicación para el reclutamiento de participantes, los mismos deberán ser aprobados por el CEI y presentados ante esta Administración. En los avisos no deberá indicarse en forma implícita o explícita que el producto en investigación es eficaz y/o seguro o que es equivalente o mejor que otros productos existentes.

2.8. El investigador y la institución sede estarán sujetas al monitoreo, auditoría o inspección del estudio clínico por parte del CEI, del patrocinador y de las autoridades competentes.

### 3. EL PATROCINADOR

3.1. El patrocinador del estudio es la persona física o jurídica que inicia, administra, controla y financia el estudio; y asume todas las responsabilidades establecidas en este Régimen.

3.2. El patrocinador debe contar con profesionales capacitados para el diseño, planificación, conducción, análisis y comunicación del estudio clínico y con asesores médicos para resolver cuestiones referidas a los productos en investigación y la seguridad de los participantes.

3.3. El patrocinador es responsable de seleccionar investigadores calificados por formación, capacitación y experiencia; y centros de investigación que cuenten con todos

los recursos que se necesiten para el adecuado desarrollo del estudio de farmacología clínica.

3.4. El patrocinador debe proporcionar al investigador todos los documentos necesarios para conducir adecuadamente el estudio, tales como, entre otros, el protocolo y la MPI. Además, el patrocinador es responsable de capacitar al investigador y su equipo sobre los procedimientos del estudio, productos en investigación y los requisitos aplicables.

3.5. El investigador es responsable de obtener la autorización de la autoridad de la institución sede antes de iniciar el estudio, y el patrocinador es responsable de obtener la autorización de esta Administración antes de comenzar el estudio.

3.6. En las investigaciones multicéntricas, el patrocinador deberá elaborar un plan para validar y uniformar todos los procedimientos de medición entre los diversos centros de investigación.

3.7. El patrocinador puede convocar un consejo independiente de monitoreo de datos (CIMD) con expertos en la temática del estudio clínico para revisar con una frecuencia mínima anual los resultados parciales de seguridad y eficacia y evaluar y recomendar al patrocinador si el estudio debe continuarse, modificarse o cancelarse. Los miembros del CIMD no pueden ser investigadores del estudio ni empleados del patrocinador.

3.8. El patrocinador debe implementar y mantener un proceso de control y garantía de calidad en todas las etapas del estudio basado en procedimientos operativos estandarizados (POE), con el objetivo de asegurar que el mismo se conduce y documenta según el protocolo y la presente normativa, y que los datos se procesan correctamente y son confiables.

3.9. El patrocinador podrá transferir algunas o todas sus funciones relacionadas con el estudio a una organización de investigación por contrato (OIC), siempre y cuando ésta se encuentre legalmente constituida en el país, y sin perjuicio de la responsabilidad legal que compete al patrocinador por el cuidado de los participantes y la integridad de los datos.

3.10. Las tareas y funciones transferidas y asumidas por la OIC deben ser establecidas en un acuerdo escrito y firmado por las partes. Las funciones no especificadas en el acuerdo deberán ser ejercidas por el patrocinador. La OIC debe cumplir con todas las obligaciones establecidas en esta normativa para el patrocinador.

3.11. Cuando el patrocinador sea una firma extranjera y delegue la conducción y realización del estudio en el país en una OIC, esta quedará sujeta a la presente normativa en su calidad de patrocinador del estudio, asumiendo todas las responsabilidades que correspondan en materia administrativa, contravencional y civil.

3.12. Sólo podrá realizarse un estudio de farmacología clínica de un producto en investigación 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.

3.13. El incumplimiento del protocolo o de la presente normativa por parte de un investigador o de un representante del patrocinador deberá conducir a una acción correctiva inmediata por parte del patrocinador.

3.14. Cuando el patrocinador identifique un incumplimiento reiterado, persistente o grave del protocolo por parte de un investigador, deberá suspender el estudio en el centro y notificarlo en forma inmediata al CEI y a la ANMAT.

#### 4. EL COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION

##### 4.1. Requisito de evaluación

4.1.1. Antes de iniciar la investigación, el investigador debe contar con la aprobación escrita de un CEI. Para tal fin, el investigador debe remitirle toda la documentación que éste solicite, incluyendo protocolo y enmiendas, documentos del consentimiento informado y enmiendas, 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.

4.1.2. En caso de que la institución no cuente con CEI propio o que el CEI no cumpla con los requisitos establecidos por esta normativa, el estudio deberá ser evaluado por un CEI de otra institución. La autoridad de la institución sede debe autorizar la delegación de esta tarea.

##### 4.2. Objetivos y alcance de la evaluación del CEI

4.2.1. El objetivo primario de la revisión de un estudio de farmacología clínica por un CEI es proteger la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes.

4.2.2. 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, en las normas establecidas en este Régimen.

4.2.3. Todo estudio de farmacología clínica 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 períodos más cortos.

4.2.4. El CEI debe evaluar si los investigadores son idóneos por su formación profesional y capacitación en aspectos éticos y normativos para la conducción del estudio; y si el centro es adecuado para la ejecución de la investigación.

4.2.5. 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.

4.2.6. El CEI debe asegurarse que se cumplen los requisitos éticos aplicables durante toda la realización del estudio, mediante un mecanismo de monitoreo a los investigadores.

### 4.3. Composición

4.3.1. El CEI debe estar conformado en forma tal que permita una evaluación competente y libre de sesgos e influencias de los aspectos científico, médico, ético y jurídico del estudio.

4.3.2. La composición del CEI deberá ser multidisciplinaria, multisectorial y balanceada en edad, sexo y formación científica y no científica. El número de miembros debe ser adecuado para cumplir su función, preferentemente impar y con un mínimo de cinco miembros titulares y al menos dos miembros suplentes o alternos para casos de ausencia de los titulares.

4.3.3. Los CEI institucionales deben incluir un miembro externo que no posea vínculos con la institución y que represente los intereses de la comunidad asistida.

4.3.4. Los miembros deberán renovarse con cierta frecuencia para conjugar las ventajas de la experiencia con las de las nuevas perspectivas. El mecanismo de selección y reemplazo de los miembros del CEI debe garantizar la imparcialidad de la elección y el respeto por los criterios de idoneidad y pluralidad.

4.3.5. El CEI debe elegir un presidente entre sus miembros para que conduzca las reuniones. El presidente del CEI debe ser un individuo con experiencia, competente e idóneo para tratar y ponderar todos los aspectos de las investigaciones.

### 4.4. Funcionamiento

4.4.1. El CEI tiene autoridad para aprobar, solicitar modificaciones, desaprobar, interrumpir o cancelar una investigación en salud humana. El CEI debe informar sus dictámenes por escrito al investigador, incluyendo las razones de la decisión.

4.4.2. El CEI deberá elaborar y mantener actualizada una lista de sus miembros, indicando el nombre, edad, sexo, profesión u ocupación, posición en el CEI y relación con la institución.

4.4.3. El CEI debe dejar constancia de sus reuniones, deliberaciones y decisiones, incluyendo a los miembros que participaron de ellas y el resultado de sus votaciones.

4.4.4. El CEI debe solicitar y poner a disposición de sus miembros todos los documentos de la investigación que requiera para una evaluación comprehensiva, que incluya: protocolo y sus enmiendas, consentimiento informado y sus enmiendas, otra información para participantes, currículum vitae actualizado del investigador, mecanismos de enrolamiento, detalle de pagos y seguro previstos para los participantes y las fuentes de financiamiento del estudio.

4.4.5. Un miembro del CEI que sea a la vez investigador en un proyecto no podrá participar en ninguna evaluación, deliberación o decisión acerca de ese proyecto.

4.4.6. El CEI podrá consultar a expertos sobre temas específicos, sin derecho a decidir sobre el proyecto. La participación y la opinión de los expertos deben ser documentadas.

4.4.7. El CEI debe exigir del investigador la comunicación inmediata de toda 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.

4.4.8. En caso de cambios administrativos o que no afecten la seguridad de los participantes, el CEI puede realizar una evaluación expedita de ellos. El presidente o miembro a cargo de la evaluación expedita debe dejarla documentada e informar al resto de los miembros.

4.4.9. El CEI debe elaborar y actualizar procedimientos operativos estandarizados (POE) para reglamentar su composición y funcionamiento, incluyendo lo siguiente: método de selección de miembros, duración de la membresía y criterios de renovación, plan de sesiones, medios de convocatoria, quórum para sesionar, especificaciones del tipo, formato y oportunidad de los documentos para la evaluación del proyecto, procedimientos de evaluación, de notificación y de apelación de los dictámenes, de seguimiento de los estudios y de declaración de conflictos de interés de sus miembros.

4.2.10. El CEI deberá conservar todos los documentos relevantes de las investigaciones, tales como documentos sometidos a revisión, actas de reuniones, dictámenes y comunicaciones en general, por un período de diez años luego de finalizado el estudio y ponerlos disponibles a las autoridades sanitarias en caso de que estas se los soliciten.

## 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 ANMAT. La sección de información deberá contener todos los elementos detallados en la sección B.5.1.

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 ANMAT, a menos que fuera necesario implementar los cambios de inmediato por razones de seguridad.

## 6. PROTECCION DEL PARTICIPANTE DEL ESTUDIO

6.1. El investigador y el patrocinador deben asegurar que cada participante tendrá acceso a su propia información y a los resultados del estudio cuando se encuentren disponibles y que su derecho a la confidencialidad estará protegido en todo momento.

6.2. El investigador es el responsable del proceso de obtención del consentimiento informado de todos los participantes, aun cuando haya autorizado para esta función a un subinvestigador.

6.3. La exposición a un producto en investigación durante el embarazo implica riesgos para el embrión o feto. Por esta razón, se deben tomar las siguientes precauciones:

(a) las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de ese riesgo antes de dar su consentimiento para participar en el estudio y de la necesidad de comunicar inmediatamente al investigador si sospecharan estar embarazadas en cualquier momento del estudio;

(b) el investigador deberá realizar una prueba de embarazo antes del ingreso al estudio y luego regularmente durante el transcurso del mismo a todas las mujeres en edad fértil;

(c) una prueba de embarazo positiva implicará la no inclusión de la potencial participante o la suspensión preventiva del producto en investigación, si correspondiese. En caso de embarazo, el investigador deberá orientar a la participante para recibir atención apropiada;

(d) el patrocinador y el investigador deberán asegurar el acceso a los métodos anticonceptivos necesarios para los participantes del estudio.

6.4. Un investigador médico u odontólogo, según corresponda, debe estar a cargo de todas las decisiones de cuidado de la salud de los participantes en el transcurso del estudio.

6.5. En caso de que el estudio ponga en peligro la integridad o la salud del participante, por ejemplo, por reacción adversa o por falla terapéutica, el investigador deberá tomar todos los recaudos para que cese la exposición al riesgo.

6.6. El uso de control placebo debe justificarse adecuadamente en sus aspectos metodológico y ético. El uso de placebo en enfermedades terminales sólo se aceptará en caso de ineficacia a todos los tratamientos existentes.

6.7. El investigador y el patrocinador deben asegurar que el participante recibirá la atención médica apropiada en caso de daño relacionado con la investigación. En caso de diagnosticarse una enfermedad intercurrente mediante un procedimiento de la investigación, el investigador deberá orientar al participante para obtener la atención que necesite.

6.8. Los participantes que requirieran continuar su tratamiento al finalizar el estudio deberán tener acceso a la intervención que haya resultado beneficiosa o a una intervención alternativa o a otro beneficio apropiado, aprobado por el CEI y por el plazo que este haya determinado o hasta que su acceso se encuentre garantizado por otro medio.

## 7. ACUERDOS Y FINANCIAMIENTO

7.1. El patrocinador es responsable de cubrir todos los costos de la investigación, incluyendo tratamientos y procedimientos del estudio. En los estudios clínicos con beneficio terapéutico, el patrocinador podrá efectuar pagos a los participantes por los inconvenientes sufridos y el tiempo empleados. Sin embargo, tales pagos no deberán ser desproporcionados de manera de persuadir al paciente de correr riesgos innecesarios, constituyendo un incentivo indebido. Los pagos deberán ser prorrateados de acuerdo a las características del estudio.

7.2. El patrocinador deberá asegurar la cobertura de la atención médica y la contratación de un seguro o la constitución de otro tipo de garantía en el país, en caso de daño ocasionado a los participantes por el estudio.

7.3. El financiamiento de la investigación debe estar documentada en un acuerdo escrito y firmado entre el patrocinador, el investigador y/o la institución sede, que refleje con detalles el compromiso de las partes a cumplir con las obligaciones establecidas en este Régimen.

7.4. El CEI debe revisar cualquier acuerdo financiero y pago previsto para los participantes conforme al punto 7.1. El patrocinador debe verificar que el CEI aprobó estos aspectos antes de iniciar la investigación.

7.5. El investigador debe declarar sus potenciales conflictos de intereses financieros al CEI, antes de iniciar la investigación y en cualquier momento que ellos ocurran.

7.6. La aprobación o autorización del estudio no exoneran al patrocinante, al investigador o a la institución de ninguna responsabilidad legal que estos posean en caso de daños que sufra el participante como consecuencia de su participación en el estudio.

## 8. PRODUCTO EN INVESTIGACION

8.1. Fabricación, envasado y etiquetado

8.1.1. El patrocinador debe asegurar que todos los productos en investigación sean fabricados según BPF, si correspondiese, y envasados de manera segura para prevenir su contaminación o deterioro durante el transporte y almacenaje.

8.1.2. La etiqueta debe estar escrita en idioma español y contener, como mínimo, la siguiente información preimpresa o, cuando corresponda, el espacio determinado para completarla:

- (a) identificación del estudio, patrocinador e investigador;
- (b) nombre del producto o, si estuviera enmascarado, el código correspondiente;
- (c) dosificación, vía de administración (puede excluirse en formas sólidas) y concentración o potencia por unidad, si se tratase de un estudio abierto;
- (d) número de lote o código para identificar el proceso de producción y empaquetado;
- (e) código del participante y número de visita o fecha de administración del producto.

8.1.3. Si el tamaño del envase primario lo permitiese, la siguiente información debe incluirse también en la etiqueta o, en su defecto, en el envase secundario o en un folleto adjunto:

- (a) nombre, dirección y teléfono de la persona que deberá responder por información sobre el producto, el estudio y la decodificación de emergencia (patrocinador, OIC o investigador);
- (b) condiciones básicas de almacenamiento;
- (c) fecha de vencimiento (mes/año);
- (d) instrucciones especiales para la administración del producto;
- (e) leyenda de "uso exclusivo para investigación clínica";
- (f) leyenda de "mantener fuera del alcance de niños", si se entrega al participante.

8.1.4. En caso de haberse actualizado la fecha de vencimiento del producto en investigación, se deberá colocar una etiqueta adicional en su envase, en la cual deberá constar el número de lote, la fecha de vencimiento anterior y la nueva fecha de vencimiento. El reetiquetado puede realizarse en el sitio de producción autorizado o en el centro de investigación, en cuyo caso, el monitor del estudio realizará el reetiquetado y otro representante del patrocinador revisará el resultado. El proceso debe quedar documentado en los registros de lote del patrocinador y en los archivos de contabilidad del producto del centro.

8.1.5. Si durante el estudio clínico se modificara la formulación del producto en investigación o de los comparadores, antes de utilizar la nueva formulación se debe contar con los estudios de farmacocinética o disolución, según corresponda a la forma farmacéutica, que garanticen la equivalencia terapéutica. Se exceptúan de este requisito

las formulaciones tópicas y gaseosas, siempre que se trate de la misma concentración del IFA. Todas las modificaciones al producto requieren de una enmienda al protocolo y de la aprobación del CEI y de ANMAT.

## 8.2. Información

8.2.1. Todo estudio clínico debe estar fundamentado en información de seguridad y eficacia obtenida de estudios clínicos y no clínicos y que sustente el uso propuesto del producto en la indicación, forma farmacéutica, vía de administración, dosis y población a tratar.

8.2.2. El patrocinador debe proveer una monografía del producto en investigación actualizada con los datos completos de seguridad, eficacia, modo de administración y población tratada de los estudios preclínicos y/o clínicos previos del producto en investigación. Para IFA que ya fueron registrados en ANMAT, es suficiente la información contenida en el prospecto.

8.2.3. El patrocinador deberá establecer las condiciones requeridas de temperatura, humedad, protección de la luz, etc., para la conservación adecuada de los productos en investigación y todo otro insumo que se requiera para su administración. El protocolo deberá indicar, además, los procedimientos a seguir para el manejo, almacenamiento y devolución de los productos no usados al patrocinador y/o su disposición final en el centro, cumpliendo la normativa vigente.

8.2.4. En estudios con productos no definidos o no regidos por la BPL o la BPF, por ejemplo, los productos de origen biológico, el patrocinador deberá establecer las pautas de desarrollo y control y los procedimientos para su uso, sujetos a aprobación por esta Administración.

## 8.3. Provisión y manejo

8.3.1. El patrocinador es responsable del manejo del producto en investigación desde que sale de producción o de Aduana hasta que se entrega en el centro de investigación y desde que retira el producto no usado o vencido hasta su destrucción. El investigador es responsable del manejo local del producto, bajo la supervisión solidariamente responsable del patrocinador.

8.3.2. El patrocinador es responsable de proveer los productos en investigación de manera gratuita para los participantes durante todo el estudio y de asegurar la entrega oportuna de los mismos y la recuperación de los productos deficientes, vencidos o excedentes.

8.3.3. Antes de entregar los productos en investigación al investigador, el patrocinador debe asegurarse que se cuenta con la aprobación del CEI y las autorizaciones de ANMAT y de la autoridad sanitaria de la jurisdicción.

8.3.4. El investigador es responsable de que los productos en investigación sean utilizados según lo indica el protocolo. El investigador o su delegado deben instruir a cada participante sobre el uso correcto del/los productos en investigación, asegurarse

que lo haya comprendido y luego verificar en cada visita clínica que haya cumplido las instrucciones.

8.3.5. Si el estudio utiliza un método de enmascaramiento, el patrocinador debe establecer un procedimiento de decodificación para situaciones de emergencia y el investigador debe hacer lo posible por preservar el enmascaramiento, excepto que sea necesario identificar el producto por razones de seguridad del participante. En tal caso, debe documentar y justificar el hecho e informarlo inmediatamente al patrocinador y al CEI.

8.3.6. El investigador debe llevar un inventario de los productos en investigación en el que se consigne: recepción desde el patrocinador, entrega a los participantes, recepción del sobrante y devolución de los productos no usados al patrocinador. Esta función puede ser delegada a un farmacéutico u otro miembro del equipo capacitado y autorizado para la tarea.

8.3.7. El inventario de los productos en investigación en el centro debe indicar el código del participante, nombre o código del producto, número de lote/serie, fecha de vencimiento, fecha de entrega y de recepción y cantidades respectivas. El inventario debe permitir verificar que los productos fueron suministrados sólo a los participantes y que éstos los usaron según el protocolo. La contabilidad final debe mostrar coincidencia entre lo recibido, lo utilizado y lo devuelto al patrocinador. En caso contrario, las diferencias deben ser explicadas por escrito.

8.3.8. Los productos en investigación deben almacenarse en un lugar seguro, bajo llave, con acceso exclusivo al personal autorizado y en las condiciones ambientales especificadas por el patrocinador y las normativas aplicables.

8.3.9. El patrocinador debe mantener un registro de análisis y descripción de cada lote de los productos en investigación y reservar una cantidad suficiente de muestras de los mismos para una eventual reconfirmación de las especificaciones hasta que se complete el análisis de los datos del estudio o hasta que lo disponga la autoridad reguladora.

8.3.10. La destrucción de los productos en investigación debe respetar la legislación vigente para residuos peligrosos. El patrocinador es el responsable primario de la destrucción de los productos en investigación no usados y debe conservar el certificado de destrucción.

## 9. INFORMES Y COMUNICACIONES

9.1. El investigador debe comunicar de inmediato al patrocinador todos los eventos adversos serios (EAS), incluyendo anomalías de laboratorio relevantes, según los procedimientos y plazos que aquél establezca. En cuanto esté disponible, deberá proveer toda la información adicional que permita determinar la relación del EAS con el producto en investigación.

9.2. El investigador debe comunicar al CEI, en los plazos que éste establezca, todos los EAS y otros eventos que afecten significativamente el estudio y/o el riesgo para los participantes.

9.3. El investigador debe informar al CEI acerca del avance del estudio con una frecuencia mínima anual. 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.

9.4. El patrocinador debe comunicar las RAMSI relacionadas a un producto en investigación a todos los investigadores de todos los estudios en curso del producto en un plazo de 14 días luego de haber tomado conocimiento de ellas. Los investigadores deben informar estas RAMSI al CEI correspondiente en los plazos que éste haya establecido.

9.5. El patrocinador es responsable de comunicar a ANMAT las RAMSI y otra información de seguridad de un producto en investigación en un plazo de 10 días hábiles administrativos a partir de haberse notificado de ellas, y de presentar oportunamente los informes del estudio.

## 10. CAMBIOS DURANTE EL ESTUDIO

10.1. Los cambios que se realicen en el protocolo aprobado deben ser justificados en función de su potencial impacto sobre los participantes y la validez científica del estudio; y requieren de la aprobación del CEI y de ANMAT antes de su implementación, excepto cuando se hayan realizado para preservar la seguridad de los participantes.

10.2. Los participantes del estudio o sus representantes deben ser informados de los cambios que afecten su seguridad o puedan modificar su decisión de continuar en el estudio y dar su consentimiento con firma y fecha antes de la implementación de tales cambios.

10.3. Las enmiendas de tipo administrativo deben comunicarse al CEI y a esta Administración —con el consiguiente informe periódico— y, cuando corresponda, a los participantes del estudio, pero no requieren aprobación ni consentimiento escrito.

## 11. REGISTRO DE DATOS CLÍNICOS

11.1. El patrocinador debe establecer los procedimientos apropiados para la obtención y el registro de los datos clínicos de los participantes, incluyendo el sistema de codificación que permitirá preservar la confidencialidad de su identidad.

11.2. El investigador es responsable de la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos tanto en las historias clínicas (documentos fuente) como en los formularios de datos clínicos (FDC).

11.3. Tanto los datos clínicos de los participantes como la descripción de los procedimientos relacionados a ellos como, por ejemplo, obtención del consentimiento informado, evaluación preestudio, inclusión en el estudio, resultado de la asignación aleatoria, instrucciones para uso del producto en investigación, inicio y fin del tratamiento, control de entrega y devolución del producto, información que se le brinda

al participante, deben registrarse en el mismo formato de notas médicas que se utiliza para el resto de los pacientes que se atienden en el centro.

11.4. El investigador es responsable de preservar la confidencialidad de la identidad de cada participante. Ningún documento que se transmita, comunique o retire de la institución sede debe contener ningún dato de identidad de los participantes.

11.5. Ningún cambio o corrección en cualquiera de los registros del estudio deberá ocultar o eliminar el dato original. Las correcciones deben ser fechadas e inicializadas por el autor.

11.6. En caso de utilizarse aparatos automatizados con transmisión electrónica y directa de datos para realizar mediciones del estudio, tales como electrocardiogramas y espirometrías, se deberá obtener y archivar en la historia clínica un documento fuente impreso identificable del procedimiento realizado.

11.7. En caso de utilizarse un formato electrónico para el registro y transmisión de los datos clínicos, el sistema usado deberá cumplir los requisitos de integridad, exactitud, confiabilidad, confidencialidad y consistencia.

11.8. Los sistemas de registro electrónico deben permitir:

(a) el registro de todas las ediciones de datos individuales, incluyendo al autor y la fecha de la edición, y sin eliminar los datos originales;

(b) el acceso restringido para ingresar o editar datos;

(c) la producción de copias de respaldo de los datos;

(d) la protección del enmascaramiento del tratamiento durante la entrada y el procesamiento de los datos, si corresponde.

11.9. El patrocinador debe mantener un POE para el manejo de los sistemas electrónicos y una lista de las personas autorizadas a realizar esa tarea.

11.10. Los resultados finales del estudio siempre deben relacionarse con los datos clínicos del mismo, aun cuando las variables hayan sido transformadas durante su procesamiento.

## 12. DOCUMENTOS ESENCIALES DEL ESTUDIO

### 12.1. Archivo y conservación de los documentos

12.1.1. El archivo de los documentos del estudio deberá establecerse desde su inicio, tanto en el centro de investigación como en las oficinas del patrocinador. Todos los documentos que se mencionan en esta normativa están sujetos a monitoreo y auditoría por parte del patrocinador y a inspección por parte de ANMAT, y deberán estar disponibles cuando se los requiera.

12.1.2. El investigador y el patrocinador deben conservar los documentos del estudio en un lugar seguro, bajo llave y con acceso limitado al personal autorizado; y de tomar las medidas necesarias para prevenir la pérdida o destrucción accidental de los mismos.

12.1.3. Todos los documentos del estudio deben conservarse durante diez años a partir de la fecha de la última visita del último paciente incorporado en el centro.

## 12.2. Documentos esenciales requeridos antes del inicio del estudio

12.2.1. Los siguientes documentos deben estar disponibles antes del inicio del estudio:

- (a) copia del presente Régimen BPC-EFC de ANMAT;
- (b) versión vigente de la Declaración de Helsinki;
- (c) monografía del producto en investigación vigente y otra información de seguridad;
- (d) protocolo aprobado por el CEI y por ANMAT;
- (e) enmiendas previas al inicio aprobadas por el CEI y por ANMAT, si corresponde;
- (f) copia en blanco de los formularios de datos clínicos;
- (g) consentimiento informado aprobado por el CEI y por ANMAT;
- (h) modelo de avisos de reclutamiento aprobados por el CEI, si los hubiera;
- (i) carta de compromiso del investigador y su equipo a cumplir con el protocolo (título del estudio) y a respetar la Declaración de Helsinki y el Régimen BPC-EFC de ANMAT;
- (j) nota de aprobación del estudio por el CEI, indicando los documentos aprobados: protocolo y versión, consentimiento informado y versión, avisos de reclutamiento, y otros;
- (k) lista fechada de miembros y cargos del CEI;
- (l) Disposición o nota de ANMAT de autorización del estudio y el centro de investigación;
- (m) notas de autorización ANMAT de enmiendas al protocolo o consentimiento informado;
- (n) constancia de comunicación a ANMAT de avisos de reclutamiento;
- (ñ) planilla de delegación de funciones del investigador a su equipo;
- (o) currículum vitae del investigador y su equipo;
- (p) constancia de entrenamiento del estudio al investigador y su equipo;

- (q) lista de valores normales de laboratorio a utilizar en el estudio;
- (r) copia de certificados de acreditación de calidad del laboratorio y/o control de calidad de las determinaciones del estudio;
- (s) currículum vitae del responsable del laboratorio;
- (t) instrucciones para la obtención y envío de muestras, si corresponde;
- (u) instrucciones para el manejo y almacenamiento del producto de investigación, si no se encuentran en el protocolo;
- (v) instrucciones para el manejo y apertura del enmascaramiento, si no están en el protocolo;
- (w) plan de monitoreo del centro;
- (x) informe de visita de monitoreo de inicio;

### 12.3. Documentos esenciales requeridos durante el estudio

#### 12.3.1. Los siguientes documentos deben estar disponibles durante el estudio:

- (a) monografía del producto en investigación vigente, si hubo actualizaciones;
- (b) enmiendas al protocolo aprobadas por el CEI y por ANMAT, si las hubo;
- (c) enmiendas al consentimiento informado aprobadas por el CEI y por ANMAT, si las hubo;
- (d) nuevos formularios de datos clínicos, si hubo cambios;
- (e) nuevos avisos de reclutamiento aprobados por el CEI y por ANMAT, si los hubo;
- (f) notas de aprobación del CEI de enmiendas al protocolo, si las hubo;
- (g) notas de aprobación del CEI de enmiendas al consentimiento informado, si las hubo;
- (h) notas de aprobación del CEI de nuevos avisos de reclutamiento, si los hubo;
- (i) notas de aprobación del CEI de otros documentos, si corresponde;
- (j) notas de autorización de ANMAT de enmiendas al protocolo, si las hubo;
- (k) notas de autorización de ANMAT de enmiendas al consentimiento informado, si las hubo;
- (l) constancia de comunicación a ANMAT de nuevos avisos de reclutamiento, si los hubo;

- (m) currículos vitae de nuevos miembros del equipo de investigación, si corresponde;
- (n) cartas de compromiso de nuevos miembros del equipo de investigación, si corresponde;
- (ñ) lista de delegación de funciones actualizada, si hubo cambios;
- (o) valores normales actualizados de laboratorio, si hubo cambios;
- (p) copia de certificados actualizados de acreditación y/o control de calidad del laboratorio;
- (q) instrucciones actualizadas para la obtención y envío de muestras, si hubo cambios;
- (r) constancia de las calibraciones de instrumentos de medición de parámetros del estudio;
- (s) notificaciones al patrocinador de los EAS;
- (t) notificaciones al CEI de los EAS ocurridos en el centro;
- (u) notificaciones del patrocinador de las RAMSI ocurridas en otros centros;
- (v) notificaciones al CEI de las RAMSI ocurridas en otros centros;
- (w) otras notificaciones de seguridad;
- (x) informes periódicos presentados al CEI y a ANMAT;
- (y) lista de participantes potenciales, incluidos y retirados;
- (z) lista cronológica de enrolamiento de los participantes;
- (aa) lista de identificación de participantes;
- (bb) constancias de recepción del y devolución al patrocinador del producto en investigación;
- (cc) planillas de contabilidad del producto de investigación;
- (dd) planillas de control de temperatura de almacenamiento del producto en investigación;
- (ee) planilla de visitas de monitoreo;
- (ff) Informes o notas del monitor;
- (gg) otras comunicaciones relevantes a/desde CEI, patrocinador y ANMAT;
- (hh) consentimientos informados firmados;

(ii) documentos fuentes, tales como historias clínicas, registros de laboratorio y de farmacia, diarios de participantes, imágenes y sus informes técnicos, electrocardiogramas, etc.;

(jj) formularios de datos clínicos completos y fechados.

#### 12.4. Documentos esenciales requeridos al finalizar el estudio

12.4.1. Los siguientes documentos deben estar disponibles al finalizar el estudio:

(a) contabilidad final del producto de investigación;

(b) constancias de destrucción del producto de investigación, si se destruye en el centro;

(c) lista de identificación de participantes completa;

(d) informe final presentado al CEI y a ANMAT;

(e) informe de visita de monitoreo de cierre;

(f) notificación fechada del patrocinador de cierre del estudio.

### 13. MONITOREO

13.1. El patrocinador es responsable de implementar un proceso regular y continuo de control de calidad del estudio clínico, denominado monitoreo.

13.2. El patrocinador debe seleccionar monitores que posean el conocimiento científico y/o clínico adecuado para la tarea y capacitarlos en los productos en investigación, el protocolo, documentos de consentimiento, POE del patrocinador y las normas y regulaciones aplicables.

13.3. El patrocinador debe establecer y documentar en un plan la naturaleza y el alcance del proceso de monitoreo, basándose en consideraciones tales como el objetivo, diseño, número de participantes y variables a medir.

13.4. El monitor debe cumplir el plan de monitoreo y respetar todos los procedimientos que establezca el patrocinador para el proceso de monitoreo.

13.5. El monitor debe verificar que:

(a) los derechos y el bienestar de los seres humanos están protegidos en todo momento;

(b) la investigación se conduce de acuerdo al protocolo y los requisitos del CEI y la autoridad reguladora competente;

(c) el investigador y su equipo se encuentran capacitados para realizar su tarea y cuentan con los recursos adecuados durante todo el desarrollo de la investigación;

(d) se han obtenido la aprobación del CEI y la autorización de la autoridad competente;

- (e) el investigador utiliza la última versión aprobada por el CEI y autorizada por ANMAT del protocolo y del consentimiento informado;
- (f) se ha obtenido el consentimiento informado escrito de todos los participantes antes de ser incorporados a la investigación;
- (g) la provisión y las condiciones de almacenamiento de los productos en investigación son adecuados y suficientes;
- (h) los productos en investigación se administran a los participantes apropiados y según las condiciones que establece el protocolo;
- (i) se les ha proporcionado a los participantes las instrucciones correctas y necesarias para el uso, manejo, almacenamiento y devolución de los productos de investigación;
- (j) la recepción, el uso y la devolución de los productos en investigación en los sitios donde se realiza el estudio se controla y registra adecuadamente;
- (k) la disposición final de los productos de investigación excedentes cumple los requisitos del patrocinador y las normativas aplicables;
- (l) el investigador dispone de todos los documentos e insumos necesarios para conducir la investigación apropiadamente;
- (m) el personal del estudio lleva a cabo las funciones específicas asignadas;
- (n) los participantes incorporados a la investigación cumplen los criterios de elegibilidad;
- (ñ) la tasa de reclutamiento de participantes es adecuada;
- (o) los documentos fuente, FDC e inventarios de los productos en investigación son precisos, completos, legibles, consistentes y oportunos; y se preserva en los mismos la confidencialidad de los participantes;
- (p) el investigador proporcione en tiempo y forma todos los informes y comunicaciones que le sean requeridos, incluyendo EA, EAS y RAMSI;
- (q) los desvíos al protocolo, a los requisitos del CEI o a la normativa aplicable, incluyendo cambios en el uso de los productos, procedimientos o visitas no realizados y retiros o pérdida de participantes, se han documentado, explicado y comunicado al CEI y al patrocinador.

13.6. Luego de la visita de monitoreo, el monitor debe informar al investigador por escrito los errores y desvíos detectados e indicar las medidas apropiadas para evitar su repetición.

13.7. El monitor deberá presentar un informe escrito al patrocinador después de cada visita al centro de investigación. El informe debe incluir fecha, lugar, nombre del monitor, nombre del investigador y de los miembros del equipo presentes y un detalle

de los documentos revisados y de los hallazgos, desviaciones, acciones tomadas o pendientes y las recomendaciones que se proponen para garantizar el cumplimiento.

13.8. El patrocinador debe documentar la revisión y seguimiento del informe de monitoreo.

#### 14. AUDITORIA

14.1. El patrocinador debe implementar un proceso de auditoría como parte del sistema de garantía de calidad del estudio con el objeto de asegurar que todas las actividades del mismo, incluyendo el registro, análisis e informe de los datos, se han llevado a cabo con exactitud de acuerdo al protocolo, sus POE y los requisitos normativos y reguladores.

14.2. El patrocinador deberá designar auditores calificados por capacitación y experiencia e independientes del estudio clínico y del manejo de sus datos para realizar las auditorías.

14.3. El patrocinador deberá establecer un plan de auditoría para los estudios de farmacología clínica en función del tipo, importancia, complejidad, número de participantes y riesgos de la investigación, incluyendo los criterios de selección de investigadores y centros a auditar.

14.4. Los hallazgos de los auditores deben ser documentados e informados al patrocinador.

14.5. El patrocinador debe asegurar que las auditorías de los estudios clínicos o sistemas de manejo de datos se realizan en conformidad con sus POE.

14.6. Los informes de auditoría deberán ser proporcionados a ANMAT si ésta los solicitase o cuando haya evidencia de un incumplimiento grave o en el curso de un procedimiento legal.

#### 15. SUSPENSION O CANCELACION DEL ESTUDIO

15.1 Un estudio puede ser suspendido o cancelado por el investigador, la institución sede, el patrocinador, el CEI o por esta Administración. En tales casos, el motivo debe justificarse y comunicarse a las demás instancias.

15.2. El patrocinador deberá suspender la investigación en un centro en el que haya verificado desvíos graves o reiterados al protocolo que hayan afectado la seguridad de los participantes, e informarlo a esta Administración.

15.3. Los participantes deben ser informados de inmediato de la suspensión o cancelación del estudio y deben recibir una atención médica acorde a sus necesidades. El patrocinador debe proveer un tratamiento alternativo para los participantes, por el plazo que establezca el CEI.

15.4. Si el patrocinador suspende o cancela el desarrollo clínico de un producto experimental, debe notificarlo y justificarlo a todos los investigadores e instituciones sedes y a ANMAT.

## SECCION D: INSPECCIONES DE ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA

### 1. OBJETIVO

1.1. Esta sección describe los procedimientos a seguir en las inspecciones de los estudios de farmacología clínica comprendidos en el ámbito de competencia de ANMAT, con el objeto de verificar el cumplimiento de la presente normativa.

### 2. ALCANCE Y AUTORIDAD

2.1. Las inspecciones de los estudios están principalmente destinadas a los investigadores y a los centros de investigación. Sin embargo, ANMAT podrá determinar la necesidad de realizar inspecciones a otras instancias involucradas en la actividad, tales como el patrocinador y las organizaciones de investigación por contrato (OIC).

2.2. Los inspectores de ANMAT están facultados para ingresar al centro de investigación y para acceder directamente al producto en investigación, archivos de documentos del estudio y registros clínicos de los participantes. La inspección de los estudios de farmacología clínica puede incluir también a instituciones externas que lleven a cabo procedimientos específicos del estudio, contratadas por el investigador, el patrocinado o la OIC.

### 3. PROCESO DE INSPECCION

3.1. El proceso de inspección comprende la selección del estudio y del inspector, preparación de la Inspección, comunicación, conducción, informe y resultado de la inspección.

3.2. Las inspecciones podrán realizarse antes de comenzar el estudio, durante su desarrollo o luego de su finalización.

### 4. SELECCION DEL ESTUDIO Y EL INVESTIGADOR

4.1. Los criterios de selección del estudio serán los siguientes:

- (a) inclusión de población vulnerable;
- (b) prioridad en fases iniciales de investigación;
- (c) estudios de productos en investigación con riesgo elevado.

4.2. Los criterios de selección del investigador serán los siguientes:

- (a) alto reclutamiento en relación con el resto de los investigadores del estudio;
- (b) alta o baja incidencia de RAMSI en relación con el resto de los investigadores del estudio;
- (c) antecedentes del investigador en estudios previos;

- (d) participación en un número significativo de estudios;
- (e) cualquier información relevante recibida en los informes de seguridad y/o periódicos que amerite una inspección a criterio de ANMAT;
- (f) denuncias recibidas por conducta inapropiada del investigador.

## 5. SELECCION DEL INSPECTOR

5.1. El Director de Evaluación de Medicamentos de ANMAT seleccionará el o los inspectores que conducirán la inspección.

5.2. El Director de Evaluación de Medicamentos debe asegurar:

- (a) el número adecuado de inspectores para conducir la inspección;
- (b) la idoneidad por calificación y capacitación de los inspectores en los aspectos científicos y normativos de los estudios;
- (c) la ausencia de potenciales conflictos de intereses financieros con los investigadores, los centros de investigación o el patrocinador del estudio;
- (d) la provisión de un documento de identificación adecuado para los inspectores.

5.3. Los inspectores deben tener acceso a toda la información del estudio que necesiten para llevar a cabo la inspección, incluyendo, como mínimo, protocolo, enmiendas, consentimiento informado y los informes de RAMSI, periódicos del estudio y de inspecciones previas.

## 6. PREPARACION DE LA INSPECCION

6.1. En preparación de la inspección, los inspectores designados deberán:

- (a) analizar la información suministrada por la Dirección de Evaluación de Medicamentos;
- (b) conocer en detalle los objetivos del estudio, criterios de inclusión y exclusión, las visitas y los procedimientos analíticos previstos, la información del producto en investigación, su perfil de seguridad y los requisitos especiales para su manejo y almacenamiento y los medicamentos concomitantes permitidos y no permitidos;
- (c) tomar en consideración las observaciones que se hayan realizado durante la evaluación del estudio previa a la autorización y/o los criterios de selección del estudio e investigador;
- (d) elaborar un plan de inspección específico para el estudio y el investigador a inspeccionar, el cual deberá ser aprobado por la coordinación de inspecciones y el Director de la DEM;

(e) confeccionar la planilla de inspección con la lista de documentos del estudio a revisar, las pautas para la obtención del consentimiento informado, la verificación de registros clínicos, el circuito del producto en investigación y las dependencias del centro de investigación a visitar.

## 7. ANUNCIO DE INSPECCION

7.1. Las inspecciones serán previamente anunciadas al patrocinador y/o investigador principal con una antelación de al menos 15 días corridos, para asegurar la disponibilidad del equipo de investigación y de la documentación al momento de la inspección.

7.2. El anuncio previo de inspección podrá exceptuarse en caso de haberse decidido la visita a causa de información relevante recibida en los informes de seguridad y/o periódicos o por una denuncia por conducta inapropiada del investigador.

7.3. El anuncio de inspección se realizará por carta documento, indicando la fecha y la hora previstas y toda la documentación que deberá estar disponible al momento de la inspección. El cambio de fecha sólo se justificará por causas de fuerza mayor, tal como la imposibilidad de contar con la presencia de una de las partes durante la inspección.

## 8. CONDUCCION DE LA INSPECCION

### 8.1. Generalidades

8.1.1. Los inspectores deberán presentarse en el sitio a inspeccionar y ante el investigador o su delegado en la fecha y hora anunciadas.

8.1.2. Los inspectores deberán:

(a) constatar el cumplimiento del protocolo y enmiendas autorizados por ANMAT;

(b) verificar que se han protegido los derechos y la seguridad de los participantes;

(c) evaluar la calidad e integridad de los datos.

8.1.3. Los documentos obtenidos o generados a partir de las inspecciones a investigadores clínicos estarán disponibles sólo para ANMAT y, cuando corresponda, para los investigadores y el patrocinador involucrados en ellas.

8.1.4. Tanto los inspectores como cualquier otro personal de ANMAT relacionado a tareas de inspección de investigadores clínicos deberán mantener la confidencialidad de la información a la que accedan durante la ejecución de las mismas.

### 8.2. Entrevista inicial

8.2.1. En la entrevista inicial, los inspectores presentarán su identificación oficial y explicarán la naturaleza y el alcance de la inspección, y los procedimientos que se llevarán a cabo.

8.2.2. En la entrevista inicial pueden estar presentes los miembros del equipo del investigador y los representantes del patrocinador.

8.2.3. Los inspectores solicitarán información (quién, qué, cuándo, dónde, cómo) acerca de la delegación de las siguientes funciones a miembros del equipo del investigador:

- (a) obtención del consentimiento informado;
- (b) evaluación de los participantes potenciales;
- (c) selección y asignación aleatoria de los participantes;
- (d) obtención y evaluación de los datos clínicos;
- (e) llenado de formularios de datos clínicos;
- (f) recepción, devolución y administración de la droga del estudio.

8.2.4. Los inspectores podrán realizar otras entrevistas al inicio o durante la inspección a los miembros del equipo del investigador y, si fuera pertinente, a los participantes del estudio.

### 8.3. Desarrollo de la inspección

8.3.1. Los inspectores deberán identificar y revisar los documentos fuente y otros documentos esenciales del estudio.

8.3.2. Los inspectores podrán evaluar también las instalaciones del centro de investigación o de instituciones externas donde se realicen procedimientos relacionados con el estudio.

8.3.3. Las notas escritas o electrónicas que tomen los inspectores durante la inspección se archivarán en el expediente de la misma de ANMAT y servirán para respaldar la exactitud del informe de inspección.

8.3.4. Los inspectores podrán solicitar y llevarse consigo copias de los registros del estudio o muestras del producto en investigación, si lo considerasen necesario.

8.3.5. Los inspectores podrán entrevistar a los participantes del estudio, si lo considerasen necesario. Estas entrevistas deberán documentarse en actas separadas del acta de inspección. Las actas de entrevistas deben contener la identificación del participante, el objetivo de la entrevista, los interrogantes planteados y respuestas brindadas por los participantes. Las actas de entrevistas se archivarán en el expediente de inspección de ANMAT y los investigadores sólo accederán a ellas previa solicitud justificada y con autorización expresa de ANMAT.

8.3.6. Si durante la inspección se identificaran desvíos graves a la normativa o un grave riesgo para los participantes, los inspectores podrán interrumpir la continuidad el estudio y deberán comunicar esa decisión en forma inmediata a la DEM.

## 9. PROCEDIMIENTOS DE REVISION DE REGISTROS

9.1. Los inspectores deberán revisar los documentos esenciales del investigador según consta en la sección C de esta Régimen.

9.2. Los inspectores deberán verificar el mecanismo de reclutamiento en la historia clínica de cada participante y la ausencia de coerción e incentivo indebido en el mismo.

9.3. Los inspectores deberán verificar en los consentimientos informados que:

(a) el proceso de obtención del consentimiento cumple todas las pautas del presente Régimen;

(b) el consentimiento informado utilizado se encuentra aprobado por el CEI y por ANMAT;

(c) todos los formularios de consentimiento informado se encuentran firmados y fechados por el participante o su representante y el investigador o subinvestigador autorizado;

(d) si el consentimiento informado se ha obtenido del representante legal del participante, la potestad de la representación se encuentra documentada en la historia clínica;

(e) en el caso de menores de edad, y dentro del límite inferior de edad definido por el CEI, se ha obtenido también el asentimiento escrito;

(f) el consentimiento informado fue obtenido por el investigador o subinvestigador autorizado en la planilla de delegación de funciones;

(g) el consentimiento informado se obtuvo antes de proceder con la evaluación de los criterios de elegibilidad o cualquier otro procedimiento específico del estudio;

(h) el proceso de obtención de consentimiento se encuentra documentado en la historia clínica del participante, incluyendo su fecha y hora de inicio, que se le brindó tiempo para reflexionar y hacer preguntas, cuáles fueron las preguntas realizadas, que se verificó la comprensión de la información y que se firmaron dos originales y uno de ellos se le entregó al participante;

(i) en el caso de un participante con vulnerabilidad cultural, educativa, social o económica, el consentimiento se ha obtenido en presencia y con firma y fecha de un testigo independiente y el mecanismo se encuentra documentado en la historia clínica.

9.4. Los inspectores deberán verificar que los participantes hayan otorgado su consentimiento a todas las enmiendas del mismo, que éstas ya estaban aprobadas por el CEI y por ANMAT al momento de su utilización y que se han cumplido todos los requisitos en el proceso.

9.5. Los inspectores deberán comparar el protocolo y/o enmiendas aprobadas por el CEI y por ANMAT con el protocolo que se encuentra en el archivo del investigador respecto de:

- (a) criterios de inclusión y exclusión;
- (b) tipo y frecuencia de obtención de datos clínicos;
- (c) dosis, frecuencia y vía de administración de los tratamientos;
- (d) procedimientos de asignación aleatoria y de enmascaramiento.

9.6. Los inspectores deberán revisar los documentos fuente y verificar lo siguiente:

- (a) los participantes existen y se les realizaron los procedimientos previstos en el protocolo;
- (b) los participantes cumplían los criterios de elegibilidad al momento de su inclusión;
- (c) los participantes recibieron los tratamientos del estudio según protocolo;
- (d) todos los EAS se comunicaron al patrocinador;
- (e) los datos clínicos se obtuvieron y comunicaron en forma correcta y completa.

9.7. En función del plan de Inspección establecido, los inspectores verificarán:

- (a) los consentimientos informados;
- (b) los eventos adversos serios y RAMSI;
- (c) los participantes retirados del estudio;
- (d) los criterios de elegibilidad y evaluación del tratamiento, en una muestra relevante;
- (e) si se detecta un desvío mayor en un procedimiento del estudio, por ejemplo, errores en la administración del tratamiento, se revisará ese procedimiento en una muestra mayor.

9.8. Los inspectores deberán verificar la gratuidad para los participantes de los productos y los procedimientos del estudio, y de los pagos previstos para ellos, mediante los comprobantes de pagos o de facturación al investigador o al patrocinador de exámenes del estudio.

9.9. Los inspectores deberán verificar que los productos en investigación y comparador:

- (a) están etiquetados según los requisitos del presente Régimen;
- (b) se almacenan en las condiciones ambientales establecidas por el patrocinador.

- (c) se encuentran vigentes y los vencidos se almacenan en lugar separado o han sido devueltos al patrocinador;
- (d) fueron recibidos en el centro por personal autorizado;
- (e) se administran a los participantes según la asignación prevista en el protocolo;
- (f) se administran a los participantes en las dosis, frecuencia, vía de administración y duración según lo establece el protocolo;
- (g) no usados, vencidos o que no hayan cumplido las condiciones de almacenamiento han sido devueltos al patrocinador o destruidos adecuadamente, si correspondiese.

9.10. Los inspectores deberán revisar los registros de recepción y distribución del producto en investigación y el comparador para verificar:

- (a) la identidad de los productos;
- (b) el circuito de distribución de los productos, en función de las fechas de recepción, entrega y devolución, identidad del producto, números de lotes, fechas de vencimiento y cantidades;
- (c) concordancia entre las planillas de contabilidad, los documentos fuente y los formularios de registro de datos clínicos.

## 10. ACTA DE INSPECCION

10.1. Al finalizar la inspección, los inspectores elaborarán un acta en el que deberá constar el tipo de revisión y su alcance en términos de los registros específicos que se revisaron, las observaciones y hallazgos y los problemas resueltos y no resueltos durante la inspección. Si quedaran observaciones sin responder o aclarar, la parte inspeccionada tendrá 10 días hábiles administrativos de plazo para hacerlo.

10.2. El acta de inspección deberá ser redactada en forma clara y objetiva, y las observaciones deben respetar los requisitos establecidos en el presente Régimen. Se deberán adjuntar, como prueba de las observaciones, las copias obtenidas de los registros del investigador. En el texto se debe hacer referencia a los documentos adjuntos.

10.3. El acta de inspección deberá ser firmada en tres originales por el investigador y/o por un subinvestigador, por los inspectores y por el representante del patrocinador. Un original se le entregará al investigador, otro al representante del patrocinador y el tercer original quedará en poder de los inspectores y será adjuntado al expediente de la inspección de ANMAT.

## 11. INFORME TECNICO DE INSPECCION

11.1. Una vez que se han resuelto todos los temas pendientes, los inspectores deberán elaborar un informe técnico final de la inspección en formato papel y electrónico con

una descripción clara y objetiva de los hallazgos de la inspección, basada en el acta de inspección.

11.2. En el informe técnico deben constar las observaciones realizadas durante la inspección y describir en detalle la naturaleza y el alcance de la inspección y las respuestas brindadas por las partes al acta de inspección, de manera ordenada.

11.3. El informe técnico debe concluir con una propuesta de Resultado de Inspección y de las medidas que se estime procedentes según tal Resultado.

11.4. El informe técnico final deberá elevarse a consideración del Director de la DEM, quien lo comunicará, en los casos que correspondiese, a la parte inspeccionada.

## 12. RESULTADO DE LA INSPECCION

12.1. El resultado de la inspección podrá ser comunicado a la parte inspeccionada durante la reunión de cierre de inspección, a través de una convocatoria a la Dirección de Evaluación de Medicamentos o por notificación en Mesa de Entradas de ANMAT.

12.2. Los Resultados de una Inspección son los siguientes:

(a) Ninguna Acción Indicada (NAI): no se encontraron condiciones o prácticas objetables en el transcurso de la inspección;

(b) Indicación de Acción Voluntaria (IAV): se observaron condiciones o prácticas durante la inspección que exigen acciones correctivas por parte del investigador o del patrocinador, pero que no requieren ninguna acción por parte de ANMAT;

(c) Indicación de Acción Oficial (IAO): se requieren acciones por parte de ANMAT.

12.3. En caso de una IAO, la Dirección de la DEM estará facultada para tomar las siguientes medidas preventivas:

(a) suspensión temporal del reclutamiento del estudio en el centro;

(b) suspensión temporal del estudio inspeccionado en el centro;

(c) restricción al investigador para realizar nuevos estudios.

12.4. En los casos detallados en 12.3, el investigador deberá comprometerse por escrito ante la Dirección de la DEM a implementar las acciones correctivas que se le indiquen. Luego se le permitirá reiniciar o iniciar, según corresponda, la incorporación de hasta tres participantes. Una nueva inspección deberá verificar el cumplimiento del compromiso y lo habilitará o no a continuar el reclutamiento y/o el desarrollo del estudio.

12.5. En el caso de una IAO, esta Administración podrá adoptar una o más de las siguientes medidas definitivas, de manera simultánea o consecutiva, luego de evaluar el informe técnico de inspección y la recomendación de la Dirección de la DEM:

- (a) suspensión definitiva del reclutamiento del estudio en el centro;
- (b) suspensión definitiva del estudio inspeccionado en el centro;
- (c) suspensión de todos los estudios que se realizan en el centro;
- (d) suspensión del estudio inspeccionado en todos los centros del país;
- (e) indicación al patrocinador de intensificación del monitoreo en el centro;
- (f) indicación al patrocinador de cambio de investigador en el centro;
- (g) indicación al patrocinador de rechazar los datos generados en el centro;
- (h) notificación a la autoridad o colegio profesional competente de la habilitación profesional del investigador, a la autoridad sanitaria de la jurisdicción y al CEI que aprobó el estudio;
- (i) sanción administrativa y/o legal al investigador, patrocinador u OIC, previo desarrollo del sumario correspondiente.

12.6. Cualquier incumplimiento al presente Régimen, podrá dar lugar al inicio de un sumario, sin necesidad de requerir información adicional de la parte inspeccionada.

## SECCION E: GLOSARIO

**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 y comunicaron con exactitud de acuerdo al protocolo, POE, BPC y el Régimen de BPC-EFC de ANMAT.

**AUTONOMIA:** capacidad de autodeterminación de una persona para tomar una decisión de manera voluntaria, en función únicamente de los propios valores, intereses y preferencias, y siempre que cuente con la información necesaria para evaluar todas las opciones. Una persona autónoma, por definición, puede otorgar su consentimiento informado sin necesidad de otra protección que la de asegurar que reciba esa información. Por otra parte, aquellos individuos que posean una autonomía disminuida o inexistente se encuentran en una situación vulnerable y requieren, por lo tanto, de protecciones especiales. Una autonomía se considera disminuida en casos de desventaja cultural, educativa, social o económica, por ejemplo, minorías étnicas o personas analfabetas, subordinadas, refugiadas, indigentes o de bajos recursos. En este caso, la protección adicional es la presencia de un testigo independiente que garantice que se han protegido los derechos e intereses de tales personas durante la obtención del consentimiento informado. La ausencia de autonomía ocurre cuando una persona está legal o mentalmente impedida para otorgar un consentimiento voluntario. En tales casos, el consentimiento deberá obtenerse de sus representantes según la legislación argentina en la materia.

**BIODISPONIBILIDAD:** capacidad de una determinada forma farmacéutica de liberar un IFA en el sitio de acción a la velocidad adecuada para obtener una concentración

suficiente y en el momento oportuno que le permita ejercer su acción. Dado que, en general, no se puede determinar en seres humanos la concentración en la biofase y asumiendo un equilibrio entre las concentraciones en suero y en biofase, se acepta como biodisponibilidad a la fracción de una droga que alcanza la circulación sistémica de la dosis administrada extravascularmente en una forma farmacéutica dada.

**BIOEQUIVALENCIA:** dos medicamentos o especialidades medicinales son equivalentes biológicamente cuando, existiendo equivalencia química, tienen biodisponibilidad similar si se administran a la misma persona en igual régimen de dosis.

**BUENA PRACTICA CLINICA (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 este 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 PRACTICA DE FABRICACION (BPF):** estándar para garantizar una producción uniforme que satisfaga requisitos de identidad, actividad y pureza de los productos.

**BUENA PRACTICA 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.

**COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION (CEI):** organización que actúa en su ámbito de competencia, 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.

**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 eficacia, de manera tal que pueda recomendarle si se debe continuar, modificar o detener un estudio.

**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.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO:** proceso por el cual una persona confirma su decisión de participar en una Investigación en salud humana, después de haber sido informada acerca de todos sus aspectos relevantes. El consentimiento informado se documenta por medio de la firma de un formulario específico.

**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.

**DATO PERSONAL:** información de cualquier tipo referida a personas físicas o de existencia ideal determinadas o determinables.

**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 FUENTE:** documentos y registros originales de los datos clínicos usados en un estudio, tales como historias clínicas, 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.

**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 ANMAT.

**ENMIENDA AL PROTOCOLO:** documento de cambios o aclaraciones de un protocolo de estudio. Las enmiendas pueden ser: (a) sustanciales, cuando describen cambios en el diseño, población, procedimientos o producto en investigación, y requieren aprobación del CEI y de ANMAT, o (b) no sustanciales o administrativas, cuando reflejan, por ejemplo, sólo cambios en los datos de contacto.

**ESTUDIO CLINICO:** 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 CLINICO 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. Los ensayos clínicos controlados conllevan el concepto de contraste de hipótesis frente a una hipótesis nula. Las intervenciones pueden ser: medicamentos de síntesis, productos de origen biológico, dispositivos médicos, técnicas quirúrgicas, etc. Son estudios considerados como de "riesgo mayor" para los participantes.

**ESTUDIO DE FARMACOLOGIA CLINICA:** estudio sistemático científico realizado con medicamentos o productos biológicos sobre seres humanos voluntarios, sanos o enfermos, con el fin de descubrir o verificar sus efectos terapéuticos y/o identificar reacciones adversas y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo

(biotransformación) y excreción de los principios activos con el objeto de establecer su eficacia y seguridad.

**ESTUDIO DE FASE I:** introducción inicial de una nueva medicamento de investigación en humanos para determinar su metabolismo, acciones farmacológicas, efectos secundarios con dosis crecientes y, si fuera posible, de obtener evidencia temprana sobre la eficacia. Incluye el estudio de variaciones entre subpoblaciones e interacciones con ingesta de alimentos u otros fármacos. Estos estudios deben fundamentar el uso del producto en Fase II. Típicamente, los estudios de Fase I son monitoreados muy cercanamente y pueden ser conducidos en sujetos voluntarios sanos o en alguna ocasión en pacientes.

**ESTUDIO DE FASE II:** En esta fase se determinan la eficacia y la seguridad de los rangos de dosis. De ser posible, también, se establecen las relaciones dosis-respuesta, con el objeto de obtener sólidos antecedentes para el diseño de estudios terapéuticos ampliados (Fase III).

**ESTUDIO DE FASE III:** estudios realizados en grandes y variados grupos de participantes con el objetivo de determinar tanto el balance beneficio-riesgo a corto y largo plazo de la o las formulaciones propuestas como el valor terapéutico relativo de manera general. Se exploran el tipo y perfil de las reacciones adversas más frecuentes y las características especiales de la droga y/o especialidad medicinal como, por ejemplo, las interacciones clínicamente relevantes y los factores modificatorios principales del efecto, tales como la edad, etc.

**ESTUDIOS DE FASE IV:** estudios llevados a cabo luego de comercializado el medicamento y/o especialidad medicinal para establecer el valor terapéutico, aparición de nuevas reacciones adversas y/o confirmación de la frecuencia de las conocidas y las estrategias de tratamiento.

**ENSAYO CLINICO DE VACUNAS:** estudio sistemático y científico realizado en seres humanos voluntarios, sanos o enfermos, con el objeto de establecer la tolerancia, seguridad, inmunogenicidad y/o eficacia de una vacuna. Reconoce tres fases: (a) Fase I: primer estudio en seres humanos para evaluar tolerancia, seguridad y efectos biológicos; (b) Fase II: estudios que determinan la inmunogenicidad provocada por la vacuna; y (c) Fase III: ensayos clínicos controlados, con un número elevado de voluntarios y con el objeto de evaluar la efectividad de la vacuna en la prevención de la enfermedad y la seguridad en forma más profunda.

**ESTUDIO MULTICENTRICO:** estudio clínico conducido de acuerdo a un solo protocolo pero en más de un lugar o institución y, por lo tanto, realizado por más de un investigador.

**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 signo desfavorable y no intencionado, incluyendo hallazgos anormales de laboratorio, síntomas o enfermedades asociadas temporalmente con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con éste.

**EVENTO ADVERSO SERIO (EAS):** cualquier ocurrencia desfavorable 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, es 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.

**FORMULARIOS DE DATOS CLINICOS (FDC):** documentos impresos, electrónicos u ópticos diseñados para registrar todos los datos clínicos requeridos en el protocolo para ser informados al patrocinador sobre cada participante del estudio.

**GRUPO CONTROL:** grupo que se utiliza como comparador e indica qué ocurre cuando no se administra el tratamiento que se desea estudiar.

**INGREDIENTE FARMACEUTICO ACTIVO:** es la sustancia química de origen natural, biológico o sintético que posee un efecto farmacológico específico y se usa en medicina humana.

**INSPECCION:** 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.

**INSTITUCION O CENTRO DE INVESTIGACION:** 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, solo o junto con otros, un estudio clínico, quedando bajo su responsabilidad la administración, entrega y utilización del producto en investigación.

**MONOGRAFIA DEL PRODUCTO EN INVESTIGACION (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.

**ORGANIZACION DE INVESTIGACION 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.

**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.

**PLACEBO:** sustancia farmacológicamente inerte que se emplea como sustituto del producto en investigación con el fin de actuar como comparador en un estudio de farmacología clínica, siempre que se respeten los criterios éticos de protección de los participantes.

**POBLACION 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.

**PRODUCTO EN INVESTIGACION:** forma farmacéutica de una sustancia activa objeto de la investigación, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se usen o combinen en la formulación en forma diferente a la autorizada o para tratar una indicación no autorizada.

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

**REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM):** respuesta nociva y no intencional a un producto medicinal relacionada con cualquier dosis. En la experiencia clínica antes de la aprobación de un producto medicinal nuevo o de sus nuevos usos, particularmente cuando la dosis terapéutica no pueda establecerse, debe considerarse reacción adversa medicamentosa cualquier reacción que implique una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso como una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada.

**REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA SERIA E INESPERADA (RAMSI):** es la reacción adversa que resulta en fallecimiento, amenaza la vida, requiere hospitalización o la prolongación de una hospitalización existente o produce incapacidad o invalidez persistente o significativa, y cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información del producto descrita en la MPI u otra documentación.

**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.

**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.

SECCION F:  
FORMULARIOS

<b>FORMULARIO EFCA1</b>	<b>Estudio de Farmacología Clínica - ANMAT Solicitud de Autorización del Estudio</b>
-------------------------	--

<b>Datos del patrocinador y del estudio</b>	
Nombre o razón social	
Dirección	
Teléfono/Fax	
Nombre del representante o apoderado del patrocinador	
Dirección	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Nombre de la OIC	
Dirección	
Teléfono/Fax	
Título completo del estudio	
Fase de investigación	
Versión del protocolo	
Versión del consentimiento	
Versión de la MPI	
Número previsto de participantes en el país	
Denominación del producto	

<b>Documentación adjunta</b>	<b>Foja/s</b>
Comprobante de pago de arancel	
Acreditación de personería con documentación autenticada	
Constancia debidamente legalizada de la delegación de funciones al representante del patrocinador, si corresponde	
Declaración jurada original del cumplimiento de la Buena Práctica de Fabricación del producto en Investigación	
Composición del Consejo Independiente de Monitoreo de Datos, si corresponde	
Protocolo del estudio	
Modelo de consentimiento informado	
Monografía del producto en Investigación	
Solicitud de importación o exportación de materiales o muestras del estudio	
Importación de psicofármacos: declaración jurada del director técnico de los lotes de productos a importar y de los investigadores autorizados a recibirlos	
Copia de la etiqueta del producto en investigación en español	
Notas: el formulario completado, el protocolo y el consentimiento informado deberán presentarse en versiones impresa y electrónica. Se recomienda verificar los requisitos de documentos en la sección B.	

<b>Representante del patrocinador: firma, fecha y aclaración</b>

<b>FORMULARIO EFCA2</b>	<b>Estudio de Farmacología Clínica - ANMAT Solicitud de Alta/Baja de Investigador o Centro</b>
-------------------------	--

<b>Datos del patrocinador y del estudio</b>	
Nombre o razón social	
Nombre del apoderado	
Dirección	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Título completo del estudio	
Nº Disposición autorizante	
Nº Expediente original	

<b>Tipo de solicitud</b>	<b>Justificación de la baja de investigador o centro</b>
<input type="checkbox"/> Solicitud de alta	
<input type="checkbox"/> Solicitud de baja	

<b>Datos del investigador y del centro de investigación</b>	
Nombre del investigador	
Nombre del centro	
Dirección del centro	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Nombre del CEI	
Dirección del CEI	

<b>Documentación adjunta (sólo para solicitudes de alta)</b>	<b>Foja/s</b>
Copia de la Disposición autorizante del estudio, si corresponde	
Currículum vitae del investigador	
Copias autenticadas del título profesional, matrícula profesional y constancias de capacitación y/o experiencia en investigación clínica	
Copias autenticadas del título de especialista o del certificado de residencia completa o de postgrado en la especialidad que corresponda a la enfermedad en estudio, en caso de estudios de Fase II y III.	
Nota de compromiso del investigador y su equipo a respetar el protocolo, la Declaración de Helsinki y el Régimen de BPC-EFCA de ANMAT	
Copia autenticada de la aprobación del estudio por el CEI (una por centro)	
Lista fechada de miembros del CEI, incluyendo el nombre, fecha de nacimiento, sexo, profesión u ocupación, posición en el comité y relación con la institución	
Copia autenticada de la carta de autorización de la autoridad del centro	
Copia autenticada de la carta de autorización de la autoridad del centro para la revisión del estudio por un CEI externo, si corresponde	
Copia de la habilitación sanitaria vigente de la institución sede del estudio	

Nota: el formulario completado deberá presentarse en versiones impresa y electrónica.

<b>Representante del patrocinador: firma, fecha y aclaración</b>
--

<b>FORMULARIO EFCA3</b>	<b>Estudio de farmacología Clínica - ANMAT Solicitud de Autorización de Enmienda</b>
-------------------------	--

<b>Datos del patrocinador y del estudio</b>	
Nombre o razón social	
Dirección	
Teléfono/Fax	
Nombre del representante	
Dirección	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Título completo del estudio	
Nº Disposición autorizante	
Nº Expediente original	
Nº de versión y fecha de la enmienda al protocolo	
Nº de versión y fecha de la enmienda al consentimiento	

<b>Documentación adjunta</b>	<b>Foja/s</b>
Comprobante de pago de arancel	
Enmienda al protocolo	
Resumen de los cambios al protocolo con párrafos eliminados testados y párrafos nuevos resaltados	
Enmienda al consentimiento informado	
Resumen de los cambios al consentimiento con párrafos eliminados testados y párrafos nuevos resaltados	
Copia de la Disposición autorizante del estudio y de las notas de autorización de ANMAT de enmiendas anteriores, si las hubiera	

Notas: el formulario completado y las enmiendas al protocolo y al consentimiento informado deben presentarse en versiones impresa y electrónica. En caso de existir versiones de consentimiento informado específicas por centro, se deben presentar todas las versiones enmendadas con los cambios resaltados.

<b>Representante del patrocinador: firma, fecha y aclaración</b>
--

<b>FORMULARIO EFCA4</b>	<b>Estudio de Farmacología Clínica - ANMAT Actualización de Monografía del Producto</b>
-------------------------	---

<b>Datos del patrocinador</b>	
Nombre o razón social	
Nombre del apoderado	
Dirección	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Título completo del estudio	
Nº Disposición autorizante	
Nº Expediente original	
Número de versión MPI	
Fecha de edición MPI	
¿Se generó una enmienda al protocolo?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
¿Se generó una enmienda al consentimiento informado?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

<b>Análisis riesgo - beneficio del producto para los estudios que se realizan en el país</b>
--

<b>Documentación adjunta</b>	Foja/s
Monografía del producto en investigación actualizada	
Resumen de los cambios realizados y relevancia de la nueva información para los riesgos previstos y los beneficios esperados del estudio	
Nota: el formulario completado deberá presentarse en versiones impresa y electrónica.	
<b>Representante del patrocinador: firma, fecha y aclaración</b>	

<b>FORMULARIO EFCAS.1</b>	<b>Estudio de Farmacología Clínica - ANMAT Presentación de Informe Periódico/Final</b>
---------------------------	--

<b>Informe general del estudio</b>	
Periodo comprendido	
Nombre del patrocinador	
Título y fase del estudio	
Nº de expediente inicial y de Disposición autorizante	
Versión protocolo vigente	
Fecha de inicio del estudio	
Fecha prevista de cierre del periodo de enrolamiento	
Fecha prevista (o real*) de finalización del estudio	
Estado actual del estudio	Periodo enrolamiento <input type="checkbox"/> Periodo seguimiento <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>
Fecha de último informe y número de expediente	
Detalle de cambios administrativos, si los hubo	
*Número de participantes incorporados en el mundo	
*Breve resumen de datos de eficacia y seguridad	
*Datos de publicación	

Nota: el formulario completado deberá presentarse en versiones impresa y electrónica.

\*sólo si corresponde al informe final

<b>Enmienda al protocolo/consentimiento informado</b>	Ninguna <input type="checkbox"/>
<b>Número de expediente</b>	<b>Número de enmienda y breve descripción del motivo</b>

<b>RANSI presentadas a ANMAT</b>	Ninguna <input type="checkbox"/>
<b>Fecha de presentación</b>	<b>Descripción</b>

<b>Otras presentaciones a ANMAT</b>	Ninguna <input type="checkbox"/>
<b>Número de expediente</b>	<b>Descripción</b>

<b>Comentarios adicionales o detalle de documentos o comunicaciones adjuntas</b>

<b>Representante del patrocinador: firma, fecha y aclaración</b>

<b>FORMULARIO EFCAS.2</b>	<b>Estudio de Farmacología Clínica - ANMAT Presentación de Informe Periódico/Final</b>
---------------------------	--

<b>Informe específico por investigador y centro de investigación</b>	
Periodo comprendido	
Nombre del investigador	
Título y fase del estudio	
Disposición o nota de autorización del centro	
Fecha de incorporación del primer participante	
Número de visitas de monitoreo en el periodo	
Detalle de cambios en la composición del CEI	

Notas: si se trata de un informe final, completar todos los ítems con la información de todo el estudio. El formulario completado deberá presentarse en versiones impresa y electrónica.

<b>Estado actual del estudio</b>			
Nº participantes potenciales		Nº participantes en tratamiento	
Nº participantes incorporados		Nº participantes post-tratamiento	

<b>Participantes discontinuados</b>	Ninguno <input type="checkbox"/>
-------------------------------------	----------------------------------

Desvíos mayores o desvíos menores reiterados del protocolo		Ninguno <input type="checkbox"/>
Número de expediente	Descripción	
Investigador	Representante del patrocinador	
Firma, fecha y aclaración	Firma, fecha y aclaración	