



NACIONAL



DISPOSICION 5330/1997

**ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA (A.N.M.A.T.)**

Apruébase el nuevo texto ordenado del Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica. Modificación de la Disposición N° 4854/96.
del 24/09/1997; Boletín Oficial 21/10/1997

VISTO la [Disposición N° 4854/96](#) de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que por la [Disposición N° 4854/96](#) se aprobó el Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios Farmacología Clínica.

Que el artículo 6° de la mencionada norma estableció un plazo de 60 días para que los sectores involucrados pudieran efectuar las observaciones y propuestas de modificaciones.

Que habiendo sido evaluadas las sugerencias recibidas y teniendo en cuenta las propuestas de las áreas técnicas competentes, se considera necesario introducir modificaciones al Régimen aprobado como Anexo I de la norma en cuestión.

Que asimismo deviene necesario prever un mecanismo adecuado en caso de que la Autoridad Sanitaria no se pronuncie sobre la admisibilidad o rechazo del estudio dentro de los 90 días previstos en la [Disposición N° 4854/96](#).

Que en tal sentido resulta conveniente establecer un plazo de 10 días para que una vez concluido el plazo aludido en el considerando anterior, la Autoridad Sanitaria se expida de modo expreso, previa intimación por escrito por parte del interesado.

Que por otra parte la Autoridad Sanitaria, en virtud de la [Disposición N° 4854/96](#), tiene facultades para inspeccionar el progreso de los ensayos clínicos, constatando que los mismos están conducidos de acuerdo con los estándares de buenas prácticas clínicas y los requerimientos regulatorios vigentes.

Que de acuerdo a lo expresado en el Considerando anterior, se considera necesario contar con una planilla de inspecciones de la Autoridad Sanitaria que contemple los aludidos recaudos.

Que a fin de dotar al procedimiento de una mayor eficiencia, predictibilidad y transparencia, resulta conveniente establecer mediante una guía de trámite los requisitos de información y documentación a aportar por el recurrente.

Que como corolario de lo expuesto, corresponde efectuar un nuevo texto ordenado del Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica aprobado por [Disposición N° 4854/96](#) a fin de evitar dudas en su interpretación.

Que la Coordinación de Evaluación de Medicamentos, el Departamento de Estudios y Proyectos 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](#).

Por ello,

**EL DIRECTOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA
DISPONE:**

Artículo 1º-Sustitúyense el Capítulo II, el punto 4 y 5 del Capítulo III, el punto 10 del apartado A) del Capítulo IV, el Capítulo V y la definición de Comunicación Periódica del Anexo II, del Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica, aprobado por [Disposición N° 4854/96](#).

Art. 2º-Apruébase el nuevo texto ordenado del Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica, con las modificaciones introducidas por el presente, que fuera aprobado por [Disposición N° 4854/96](#), y como Anexo I forma parte de esta Disposición.

Art. 3º-Modifícase el artículo 4º de la [Disposición N° 4854/96](#), el que quedará redactado como sigue: "ARTICULO 4º: Establécese que una vez presentada la documentación a que se hace referencia en el Régimen aprobado por el artículo 1º 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. Habiendo acompañado la interesada la documentación que le fuera requerida, y no mediando corte de plazo alguno, si transcurridos 90 días desde la iniciación del trámite esta Administración Nacional no se hubiera expedido respecto de su admisibilidad o rechazo, la interesada podrá intimar por escrito a la Autoridad Sanitaria (A.N.M.A.T.) a que se expida de manera expresa dentro de los 10 días subsiguientes a la presentación efectuada en tal sentido".

Art. 4º-Incorpóranse como Anexos III y IV de la [Disposición N° 4854/96](#) la planilla de inspecciones de la Autoridad Sanitaria (A.N.M.A.T.) y la Guía de trámite para Estudios de Farmacología Clínica, respectivamente.

Art. 5º-Regístrese, comuníquese a quien corresponda, a CILFA, CAEMe, COOPERALA y CAPEMVel. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese.

Pablo M. Bazerque.

ANEXO I

TEXTO ORDENADO DEL REGIMEN DE BUENAS PRACTICAS DE INVESTIGACION EN ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA

CONTENIDO

TITULO I

PRINCIPIOS GENERALES, AMBITO DE APLICACION Y ALCANCES

CAPITULO I: Principios Generales.

CAPITULO II: Del ámbito de aplicación y alcances.

TITULO II

OBLIGACIONES E INCUMPLIMIENTOS

CAPITULO III: De la autorización, seguimiento y contralor del estudio por parte de la Autoridad Sanitaria.

CAPITULO IV: De los requisitos de los investigadores y de los patrocinantes.

CAPITULO V: Del incumplimiento de la presente normativa.

TITULO III

REQUERIMIENTOS Y DOCUMENTOS

CAPITULO VI: De los requisitos básicos.

CAPITULO VII: De la información preclínica.

CAPITULO VIII: De la información clínica.

CAPITULO IX: De la documentación general a ser presentada.

CAPITULO X: De los centros donde se llevará a cabo la investigación.

CAPITULO XI: De los requerimientos éticos.

CAPITULO XII: De la participación de auditorias independientes.

CAPITULO XIII: De los estudios clínicos con psicofármacos.

TITULO I

PRINCIPIOS GENERALES, AMBITO DE APLICACION Y ALCANCES

CAPITULO I. PRINCIPIOS GENERALES

En toda investigación en Farmacología Clínica deberá prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

La realización de ensayos de investigación en Farmacología Clínica debe llevarse a cabo con estricta observación de los principios científicos reconocidos y con escrupuloso respeto por la integridad física y psíquica de los individuos involucrados.

Los estudios clínicos deberán estar precedidos por estudios de investigación preclínica, pudiendo comenzarse los ensayos de investigación en Farmacología Clínica, en el momento que los resultados de tales estudios, permitan inferir que los riesgos para la salud de los sujetos en estudio son previsibles y no significativos. Los ensayos de investigación en Farmacología Clínica podrán incluir sujetos sanos o enfermos.

Los costos provenientes de la investigación clínica, serán afrontados por el patrocinante, si lo hubiere, o por el grupo investigador.

La institución patrocinadora del estudio, o el grupo investigador, podrán, cuando se trate de drogas provenientes del exterior, ingresar las mismas al país, sin otro requisito que los aduaneros pertinentes.

CAPITULO II. DEL AMBITO DE APLICACION Y DE LOS ALCANCES

Para llevar a cabo investigaciones de Farmacología Clínica tanto en sus Fases I, II y III los sujetos de existencia física o ideal deberán solicitar autorización a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, dando cumplimiento previamente a los requisitos que se detallan a continuación, no estando contemplados por la presente Disposición los estudios realizados en seres humanos sin fines farmacoclinicos y/o terapéuticos. Con respecto a los estudios de Fase IV requerirán aprobación por parte de esta Administración los siguientes:

- Estudios para una nueva indicación.
- Estudios para una nueva posología.
- Estudios de biodisponibilidad, bioequivalencia y otros estudios de farmacocinética.
- Estudios de incidencia específica de efectos adversos.
- Estudios que utilizan grupo placebo como control.
- Estudios en poblaciones especiales tales como neonatos, infantes, adolescentes, ancianos.

Quedan exentos de la presente norma de solicitud de aprobación los siguientes:

- Estudios abiertos, controlados, con otra droga activa (comparativo) con drogas ya aprobadas para la indicación que se desee estudiar y con similar posología a la estudiada.
- Estudios abiertos para comparar la actividad terapéutica de dos formas farmacéuticas ya aprobadas.
- Estudios farmacoeconómicos.
- Estudios que cuantifican parámetros bioquímicos con drogas ya aprobadas en esa indicación y esa posología y cuyo objetivo no es el estudio de la eficacia de la droga.

Los estudios que no requieran aprobación de la A.N.M.A.T., deberán contar con las aprobaciones de un Comité de Ética y del Comité de Docencia e Investigación del centro en donde será efectuado el estudio. En estos casos, se notificará a la A.N.M.A.T. de la iniciación del estudio mediante nota que tendrá carácter de declaración jurada.

TITULO II

OBLIGACIONES E INCUMPLIMIENTOS

CAPITULO III: DE LA AUTORIZACION, SEGUIMIENTO Y CONTRALOR DEL ESTUDIO

La autoridad de aplicación para la autorización, seguimiento y contralor de las investigaciones de Farmacología Clínica será esta Administración Nacional, la que evaluará la información presentada, controlará el cumplimiento de lo establecido en la presente Disposición durante el transcurso de la investigación y realizara un análisis de los resultados obtenidos.

A tal efecto procederá a:

1.-Evaluar la información contenida en los Capítulos VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII y XIII del presente Anexo, pudiendo aprobarla, objetarla, o rechazarla, en todos los casos por

razones debidamente fundamentadas.

2.-Concurrir a los centros donde se estén llevando a cabo investigaciones de Farmacología Clínica, con el objeto de evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

3.-Examinar el formulario de Registro Clínico Individual que forme parte del protocolo autorizado.

4.-Reunir, examinar y/o interrogar a los sujetos incluidos en el estudio cuando exista información de Farmacovigilancia Nacional o Internacional que indique peligro para la salud de los sujetos, o que existan elementos que arrojen dudas en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

5.-Aconsejar la modificación del diseño del estudio durante su curso, o la interrupción toda vez que se ponga en riesgo la salud de los sujetos.

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

7.-Registrar los estudios de Farmacología Clínica. En dicho registro deberá realizarse el seguimiento detallado y el grado de avance de los mismos.

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

9.-Interrumpir la continuidad del estudio en el o los centro/s infractores, cuando mediaren causas debidamente fundadas (reacciones adversas graves, ineficacia violaciones al protocolo, incumplimiento parcial o total del consentimiento informado y firmado, falseamiento de la información o violación de la presente Disposición).

CAPITULO IV. DE LOS REQUISITOS DE LOS INVESTIGADORES y DE LOS PATROCINANTES

A-De los investigadores:

El investigador principal deberá:

1.-Responsabilizarse por la realización del estudio clínico en conformidad con el Protocolo autorizado.

2.-Respetar las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

3.-Informar a los pacientes con el objeto de obtener el Consentimiento Informado debidamente firmado.

4.-Proponer y comunicar a esta Administración Nacional, a los comités de ética, de docencia e investigación y al patrocinante (si lo hubiere), cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada, la que deberá ser previamente autorizada.

5.-Archivar la información registrada antes, durante y después del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.

6.-Asegurar el volcado riguroso de toda la información en el Formulario de Registro Clínico Individual.

7.-Poner a disposición de esta Administración Nacional de los comités de ética, de docencia e investigación, del patrocinante (si lo hubiere) y del monitor toda la información que le sea requerida por los mismos.

8.-Asegurar la confidencialidad de la información en las etapas de preparación, ejecución y finalización del estudio, así como de la identidad de las personas incorporadas al mismo.

9.-Tomar las medidas adecuadas en caso de reacciones adversas graves o inesperadas y poner inmediatamente en conocimiento de las mismas a esta Administración Nacional, a los comités de ética, de docencia e investigación, al patrocinante (si lo hubiere) y al monitor, así como a las autoridades del establecimiento de salud en el cual se lleva a cabo el estudio.

10.-Presentar una comunicación final (en un plazo no mayor de 180 días posteriores a la finalización del estudio) a esta Administración Nacional, a los comités de ética, de docencia e investigación, y al patrocinante (si lo hubiere). En los estudios cuya duración sea mayor a 12 meses, se deberá presentar un informe cada seis meses.

11.-Mantener bajo custodia la totalidad del material utilizado en el estudio (medicamentos, especialidades medicinales, placebos, instrumentos, etc.) siendo responsable del uso correcto de los mismos.

B-Del Patrocinante:

Las siguientes son obligaciones del patrocinante:

- 1.-Solicitar la autorización para la realización del estudio clínico al establecimiento de salud donde se llevará a cabo el mismo.
- 2.-Solicitar autorización a la autoridad de aplicación de la presente normativa, para la realización del estudio clínico.
- 3.-Proponer al investigador principal, cuya experiencia profesional debe comprobar mediante la demostración pertinente.
- 4.-Facilitar al investigador principal toda la información química, farmacéutica, toxicológica y farmacológica (experimental y clínica), que garantice la seguridad del medicamento o especialidad medicinal, así como toda la información adicional necesaria para la correcta conducción del estudio, en la Fase de Investigación que motiva el mismo.
- 5.-Asegurar la vigilancia del estudio mediante la monitorización del mismo.
- 6.-Asegurar el cumplimiento de la presentación de las comunicaciones periódicas y de la comunicación final, previstas en la presente normativa.

CAPITULO V. DEL INCUMPLIMIENTO DE LA PRESENTE NORMATIVA

- 1.-Cualquier incumplimiento a la presente normativa, una vez iniciado el estudio, no debidamente aclarado por el investigador principal y/o el patrocinante, podrá dar motivo a la cancelación del mismo en el o los centro/s infractor/es.
- 2.-La falta de solicitud de autorización para realizar ensayos de investigación en farmacología clínica y el falseamiento de la información requerida por la presente norma, así como de los datos relacionados con los estudios llevados a cabo antes, durante o después de su elevación a la autoridad de aplicación, hará pasible a el/los profesionales y/o al investigador principal y/o al patrocinante de las sanciones previstas en el artículo 20 de la ley N° 16.463 y/o el Decreto N° 341/ 92, de acuerdo a los procedimientos establecidos en dichas normativas, sin perjuicio de las acciones penales a que hubiere lugar y/o de la comunicación a las autoridades de la Dirección Nacional de Fiscalización Sanitaria del Ministerio de Salud y Acción Social, y de los Colegios Profesionales correspondientes.

TITULO III

REQUERIMIENTOS Y DOCUMENTOS

CAPITULO VI. DE LOS REQUISITOS BASICOS.

Se deberá presentar la información básica que se detalla a continuación:

- 1.-Nombre/s genérico/s (DCI (Denominación Común Internacional) o similar) sigla de investigación.
- 2.-Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), si la poseyere o, en su defecto clasificación hasta el 4° nivel de la misma.
- 3.-Clasificación CAS (Chemical Abstract Service).
- 4.-Propiedad físico-químicas.
- 5.-Fórmula cuali-cuantitativa.
- 6.-Forma/s farmacéutica/s a estudiar.
- 7.-Todo producto de origen biológico deberá poseer una clara metodología de identificación y de valoración que asegure la uniformidad del preparado a estudiar.
- 8.-No se aceptará para Investigación clínica, ningún medicamento que no posea una correcta identificación de sus principio/s activo/s.

CAPITULO VII. DE LA INFORMACION PRECLINICA

La información preclínica será la adecuada para justificar la naturaleza, escala, y duración del ensayo.

La información preclínica necesaria deberá presentarse, sin excepción, cuando se deban realizar estudios de Farmacología Clínica de Fases I y II, ajustadas a las características del producto a investigar. En el caso de investigaciones de Farmacología Clínica de Fase III, la información preclínica será la apropiada y necesaria para planificar y conducir esta fase de la investigación.

Para los estudios de Bioequivalencia de medicamentos en Fase IV, no será imprescindible la presentación de la información preclínica.

Cuando se deban realizar estudios de Farmacología Clínica de Fase IV o con especialidades

medicinales que cuentan con productos similares autorizados para su comercialización en países de alta vigilancia sanitaria (Anexo I del Decreto 150/92), se procederá a presentar una síntesis bibliográficamente fundamentada de la información preclínica necesaria.

1.-Presentación de la información

1.1.-Material y Métodos:

1.1.1.-Plan Experimental detallado y fundamentado, indicando las Buenas Prácticas de laboratorio a las que se ajustan.

1.1.2.-Producto empleado con indicación de número de lote, número de protocolo de control de calidad del mismo, fecha de vencimiento, etc.

1.1.3.-Animales utilizados y/o modelos sustitutivos con indicación de número, especie, cepa, sexo, edad, peso, etc.

1.1.4.-Condiciones experimentales con indicación de dosis, frecuencia y vías de administración, tipo de alimentación etc.

1.2.-Resultados:

Los resultados obtenidos, favorables o no, deberán ser presentados en su totalidad, consignando los gráficos, fotografías, tablas, datos originales y cuando corresponda, el análisis estadístico, en forma tal que permitan una evaluación crítica e independiente de la interpretación de los autores.

1.3.-Discusión de los resultados y conclusiones:

Los datos surgidos del estudio deberán analizarse de manera tal que la conclusión permita caracterizar al medicamento en estudio, farmacológica y toxicológicamente, poniendo de manifiesto sus acciones farmacológicas, posibles efectos colaterales y su margen de seguridad.

1.4.-Bibliografía.

1.5.-Excipientes:

Para todo excipiente sin antecedentes de utilización en medicina humana, deberán presentarse estudios completos que avalen la seguridad de su empleo.

2.-Los estudios deberán incluir:

2.1.-Objetivos:

2.1.1.-Propiedades farmacológicas y potencial terapéutico del compuesto a estudiar, relacionándolas en forma cuali y cuantitativa con la indicación terapéutica que se preconiza.

2.1.2.-Margen de seguridad y efectos adversos previsibles en las condiciones de empleo terapéutico en el hombre.

3.-Farmacología preclínica.

3.1.-Farmacodinamia:

Los estudios farmacodinámicos deberán demostrar el efecto terapéutico previsto del medicamento y los posibles mecanismos de acción de su/s principio/s activo/s. Estos estudios deberán hacerse extensivos a los principales órganos y sistemas para determinar no solo el efecto terapéutico previsto sino revelar otros posibles efectos, ya sean convenientes desde el punto de vista terapéutico o nocivos.

Se realizarán estudios de:

3.1.1.-Farmacodinamia especial: deberán demostrarse los efectos farmacodinámicos en relación con las indicaciones propuestas: curvas dosis/efecto, tiempo/efecto, etc.

3.1.2.-Farmacodinamia general: deberán realizarse estudios sobre los sistemas: cardiovascular, respiratorio, nervioso central, nervioso vegetativo, neuromuscular, urinario, endocrino, digestivo, etc.

3.1.3.-Interacciones farmacodinámicas: deberán realizarse estudios que permitan inferir las posibles interacciones de este tipo.

3.1.4.-Mecanismos de acción posible: deberán describirse el/los mecanismos/s de acción del/de los principio/s activo/s surgidos de los estudios.

3.2.-Farmacocinética

Los estudios farmacocinéticos servirán para establecer la velocidad y magnitud de la absorción, el modelo de distribución, los tipos de biotransformación, la velocidad y vías de eliminación y la localización del principio activo en los tejidos.

Deberían realizarse estudios de:

- 3.2.1.-Farmacocinética con dosis única.
- 3.2.2.-Farmacocinética después de administración repetida.
- 3.2.3.-Distribución en animales normales y gestantes.
- 3.2.4.-Biotransformación.
- 3.2.5.-Excreción.
- 3.2.6.-Interacciones farmacocinéticas.

4.-Toxicología Preclínica

4.1.-Toxicología general: se realizarán estudios de:

4.1.1.-Toxicidad aguda: los estudios deberán ser realizados en no menos de tres especies de las cuales una deberá ser no roedora. Deberán utilizarse por lo menos dos vías de administración, una de las cuales estará relacionada con la que se preconiza para el uso terapéutico propuesto, y la otra deberá asegurar la absorción del fármaco.

Deberá consignarse:

4.1.1.1.-Aparición y duración de los efectos tóxicos, relación dosis-efecto y su reversibilidad, diferencias relacionadas con la vía de administración para el uso terapéutico propuesto. La otra vía asegurará la absorción del fármaco.

4.1.1.2.-Síntomas de toxicidad y causas de muerte.

4.1.1.3.-Parámetros bioquímicos y hematológicos.

4.1.1.4.-Observaciones clínicas y anatomopatológicas.

4.1.1.5.-Dosis tóxica estimada.

4.1.2.-Toxicidad subaguda a dosis repetida.

Deberá realizarse en al menos dos especies, una de las cuales deberá ser no roedora.

La duración deberá ser de 12 a 24 semanas de acuerdo a la naturaleza del producto, empleo terapéutico propuesto y especie animal utilizada. (Tabla 1).

La vía de administración deberá estar en relación con el empleo terapéutico propuesto. Se deberán utilizar no menos de tres dosis, la mayor deberá producir efectos tóxicos demostrables y la menor deberá relacionarse con la dosis terapéutica propuesta, teniendo en cuenta la sensibilidad de la especie utilizada.

Deberá consignarse:

4.1.2.1.-Aparición de los efectos tóxicos, relación dosis-efecto y su reversibilidad, diferencias relacionadas con el sexo y la especie.

4.1.2.2.-Morbilidad y mortalidad.

4.1.2.3.-Parámetros bioquímicos, hematológicos y de nutrición (evolución del peso, consumo de agua, etc.).

4.1.2.4.-Observaciones clínicas y anatomopatológicas.

4.1.2.5.-Dosis de no efecto tóxico.

4.1.2.6.-Dosis tóxica.

4.1.2.7.-Organos blanco.

4.1.3.-Toxicidad crónica (a dosis repetida).

Se deberán utilizar no menos de dos especies, una de las cuales será no roedora.

La duración no será menor de 24 semanas de acuerdo a la naturaleza del producto, empleo terapéutico propuesto y especie animal utilizada. (Tabla 1).

La vía de administración deberá estar en relación al empleo terapéutico propuesto. Se deberán utilizar no menos de tres dosis, la mayor deberá producir efectos tóxicos demostrables y la menor deberá relacionarse con la dosis terapéutica propuesta teniendo en cuenta la sensibilidad de la especie utilizada.

Deberá consignarse:

4.1.3.1.-Aparición de los efectos tóxicos, relación dosis-efecto, y su reversibilidad, diferencias relacionadas con el sexo y la especie.

4.1.3.2.-Morbilidad y mortalidad.

4.1.3.3.-Parámetros bioquímicos, hepatológicos y de nutrición (evolución del peso, consumo de agua, etc.).

4.1.3.4.-Observaciones clínicas y anatomopatológicas.

4.1.3.5.-Dosis de no efecto tóxico.

4.1.3.6.-Dosis tóxica estimada.

4.1.3.7.-Organos blanco.

Tabla I: PAUTAS GENERALES QUE DEBERAN OBSERVARSE ACERCA DEL TIEMPO DE ADMINISTRACION EN LOS ESTUDIOS TOXICOLOGICOS PERIODO DE ADMINSTRACION EN PERIODO PROPUESTO EN MAS DE UNA EL HOMBRE ESPECIE DE ANIMALES DE EXPERIMENTACION

DOSIS UNICA O EN PEQUEÑOS DOS SEMANAS, POR LO MENOS NUMERO

HASTA CUATRO SEMANAS

TRES A VEINTISEIS SEMANAS

MAS DE CUATRO SEMANAS

VEINTISEIS SEMANAS POR LO MENOS, SIN INCLUIR LOS ESTUDIOS DE CARCINOGENICIDAD

4.2.Toxicidad especial.

Se realizarán estudios tendientes a demostrar:

4.2.1.-Efectos sobre la fertilidad.

4.2.2.-Estudios de embriotoxicidad (principalmente teratogenicidad) y toxicidad pre y postnatal. Deberán presentarse estudios realizados en no menos de dos especies, una de las cuales deberá ser no roedora.

Deberán emplearse no menos de tres niveles de dosis, la mayor deberá ser subtóxica.

4.2.3.-Actividad mutagénica.

Deberá demostrarse mediante pruebas:

4.2.3.1.-In vivo.

4.2.3.2.-In vitro, con y sin activación metabólica.

4.2.4.-Potencial oncogénico/carcinogénico.

Deberá demostrarse mediante pruebas:

4.2.4.1.-In vivo.

4.2.4.2.-In vitro.

4.2.5.-Otros estudios: Cuando sea necesario se realizarán e informarán los resultados de:

4.2.5.1.-Estudios de irritación local (dérmica, ocular, rectal, vaginal, etc.).

4.2.5.2.-Estudios de sensibilización.

4.2.5.3.-Otros estudios programados de acuerdo a la naturaleza del producto.

CAPITULO VIII. DE LA INFORMACION CLINICA

La documentación que se presentara deberá proveer los elementos que a continuación se detallan:

1.-Información General

Ver Capitulo III. PRINCIPIO BASICOS.

2.-Información Clínica:

2.1.-Fase del proceso de investigación clínica.

Se especificará y fundamentará la Fase de investigación clínica en la cual se llevará a cabo el estudio (I, II, III o IV).

2.2.-Estudios de Fase I (ver Glosario para la descripción).

Deberá presentarse toda la información preclínica necesaria.

Los mismos se llevarán a cabo en centros debidamente equipados y autorizados a tal efecto.

2.3.-Estudios en Fases II, III y IV (ver Glosario para la descripción).

Deberá presentarse información detallada acerca de las observaciones realizadas durante las fases previas incluyendo información preclínica.

3.-Protocolo.

Se deberá elaborar y presentar para su autorización un documento que contenga la siguiente información.

3.1.-Información general

3.1.1.-Título del proyecto.

3.1.2.-Nombre del/los investigadores responsables.

3.1.3.-Nombre/s del/los centros donde se llevará a cabo el estudio.

3.1.4.-Profesion de las personas que colaborarán con el estudio (médico, bioquímico,

farmacéutico, químico, enfermera; estadístico, u otros profesionales de la salud).

3.1.5.-Nombre del patrocinante (si lo hubiere).

3.2.-Justificación y Objetivos.

3.2.1.-Objetivos del estudio.

3.2.2.-Razones para su ejecución.

3.2.3.-Antecedentes e informaciones esenciales, con las referencias bibliográficas respectivas.

3.3.-Aspectos éticos.

3.3.1.-Consideraciones éticas generales sobre el estudio, desde el punto de vista de los derechos de las personas sujetas a estudio.

3.3.2.-Descripción de la forma en que las personas sanas o enfermas sujetas a estudio, serán informadas y modelo de formulario de consentimiento informado.

3.4.-Cronograma de trabajo:

3.4.1. Descripción del cronograma de trabajo con especificación de los tiempos de comienzo, duración y finalización.

3.4.2.-Justificación del cronograma: evolución temporal de la enfermedad, duración esperada del tratamiento, y otros parámetros que tengan relación con el tiempo.

3.5.-Diseño del estudio.

3.5.1.-Fase de la farmacología clínica en la que se desarrollará el estudio.

3.5.2.-Especificación del tipo de estudio: controlado, piloto, cruzado, ciego u otros de acuerdo a las características del medicamento en estudio.

3.5.3.-Descripción del método de aleatorización.

3.5.4.-Especificación de los factores de reducción de sesgos.

3.5.5.-Dosis, esquema terapéutico y administración del medicamento. Información - sobre el cumplimiento del tratamiento.

3.6.-Criterios de selección.

3.6.1.-Especificación de la muestra (voluntarios sanos, pacientes), incluyendo rangos de edad, sexo, grupo étnico si correspondiere, factores pronósticos, etc.

3.6.2.-Criterios diagnósticos de admisión, claramente especificados.

3.6.3.-Descripción exhaustiva de los criterios de inclusión y exclusión en el estudio.

3.6.4.-Descripción de criterios de retiro del estudio.

3.7.-Tratamientos.

3.7.1.-Descripción del/los tratamientos a administrar a los grupos mencionando en forma clara el/los producto/s a utilizar especificando los principios activos, forma/s farmacéuticas, concentraciones tanto para los grupos con tratamiento, como controles.

3.7.2.-Descripción de los períodos en los que se administrará cada uno de los tratamientos en cada uno de los grupos.

3.7.3.-Descripción de la/s dosis, forma/s y vía/s de administración.

3.7.4.-Normas de utilización de los tratamientos concomitantes, cuando los mismos sean utilizados.

3.7.5.-Descripción de los métodos que se implementarán para la conservación y almacenamiento de la medicación de estudio.

3.7.6.-Descripción de las medidas para promover y controlar el riguroso cumplimiento de las instrucciones referidas al desarrollo del estudio.

3.8.-Evaluación de la eficacia.

3.8.1.-Especificación de los parámetros seleccionados de evaluación a utilizar.

3.8.2.-Descripción del/los método/s de medición y registro de los efectos producidos sobre los parámetros seleccionados por el/los producto/s en estudio.

3.8.3.-Descripción de los análisis y procedimientos especiales a utilizar (farmacocinéticos, clínicos, de laboratorio, imagenológicos, etc.) en relación al seguimiento de los parámetros seleccionados y al posible riesgo de la investigación clínica.

3.9.-Eventos y Efectos adversos.

3.9.1.-Metodología empleada para el registro de los eventos y/o efectos adversos.

3.9.2.-Descripción de las conductas a seguir en caso de verificarse complicaciones.

3.9.3.-Especificación del sitio donde se encontrarán puestos a resguardo los sobres lacrados

con los códigos del estudio y de los procedimientos para proceder a su apertura en caso de emergencia.

3.9.4.-Información sobre la notificación de eventos y/o efectos adversos, incluyendo quien informará, a quien serán elevados y plazo para su entrega que será de 48 (cuarenta y ocho) horas para eventos y efectos adversos graves. Las reacciones adversas no graves serán comunicadas en la comunicación final del estudio.

3.9.5.-Especificación que los eventos y/o efectos adversos se comunicarán al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, adjuntando el formulario correspondiente (Hoja Amarilla para comunicaciones al Sistema Nacional de Farmacovigilancia), además del/los formularios propios del protocolo.

3.10.-Aplicación práctica.

3.10.1.-Matriz específica y detallada para todas las etapas y procedimientos.

3.10.2.-Especificación de los posibles desvíos del protocolo e instrucciones de los procedimientos a seguir en caso de presentarse los mismos.

3.10.3.-Especificación de las obligaciones y responsabilidades dentro del equipo de investigación.

3.10.4.-Consideraciones sobre la confidencialidad de la información.

3.11.-Registro de la información.

3.11.1.-Procedimientos para el archivo general de la información registrada y de las listas especiales de pacientes. Los registros deberán permitir una identificación fácil de cada voluntario (sano o enfermo), debiéndose incluir una copia del Formulario de Registro Individual.

3.11.2.-Procedimientos para el tratamiento y procesamiento de registros de eventos y efectos adversos con el/los producto/s en estudio.

3.12.-Evaluación de la información y metodología estadística a emplear.

3.12.1.-Descripción de la forma en que serán evaluados los resultados obtenidos.

3.12.2.-Metodología informática a utilizar.

3.12.3.-Descripción del/los métodos/s de tratamiento de la información surgida de las personas que se retiraron del estudio.

3.12.4.-Control de calidad de los métodos y procesos de evaluación.

3.12.5.-Descripción pormenorizada de los métodos estadísticos a utilizar.

3.12.6.-Número de pacientes/voluntarios sanos que integrarán la muestra.

3.12.7.-Fundamentación de la elección del tamaño de la muestra, incluyendo cálculos sobre la potencia de la prueba y su justificación clínica.

3.12.8.-Nivel de significación estadística a ser utilizado.

3.12.9.-Normas para la finalización del estudio.

3.13.-Bibliografía. Se adjuntarán las referencias bibliográficas utilizadas para la confección del protocolo.

3.14.-Resumen del Protocolo.

Se incluirá un resumen del Protocolo presentado.

3.15.-Formularios de Registro Clínico Individual.

Deberá contener, mínimamente, la siguiente información:

3.15.1.-Fecha, lugar e identificación del estudio.

3.15.2.-Identificación de la persona en estudio.

3.15.3.-Edad, sexo, altura, peso y raza (si correspondiere) de la persona.

3.15.4.-Características particulares (hábitos, por ejemplo de fumar, dieta especial, embarazo, tratamientos, anteriores, etc.).

3.15.5.-diagnóstico (indicación para la cual el producto en estudio es administrado de acuerdo al protocolo).

3.15.6.-Cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

3.15.7.-Duración del padecimiento. Tiempo transcurrido desde la última crisis (si correspondiere).

3.15.8.-Duración del tratamiento.

3.15.9.-Empleo concomitante de otros medicamentos y/o intervenciones terapéuticas no farmacológicas.

3.15.10.-Regímenes dietéticos (si correspondiere).

3.15.1 1.-Registro de las evaluaciones de cada parámetro estudiado (cualitativo v/o cuantitativo).

3.15.12.-Los exámenes de laboratorio y/o controles biológicos, se asentarán en planillas adecuadas a los estudios. Se utilizarán tantas planillas individuales como lo requiera el estudio.

3.15.13.-Registro de eventos y/o efectos adversos (tipo, duración, intensidad, etc.), consecuencias y medidas tomadas.

3.15.14.-Razones para la salida del estudio y/o violaciones de los códigos establecidos.

3.16.-Principios activos y/o placebos: El o los principios activos en estudio, o los placebos empleados, deberán estar rotulados con una leyenda que los identifique por su nombre genérico o su número de registro y que exprese el destino de investigación que tendrán los mismos.

3.17.-Combinaciones (Asociaciones): Se admitirán los estudios de farmacología clínica de las mismas, cuando se hallen científicamente fundamentadas. debiendo ajustarse a las pautas anteriormente expuestas.

3.18.-Modificlaciones al protocolo: Toda modificación a los protocolos de investigación y sus anexos, deberá ser comunicada previamente a las autoridades de aplicación de la presente norma, a los comités de ética, de docencia e investigación y al patrocinante (si lo hubiere). Cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada, deberá ser previamente autorizada.

CAPITULO IX. DE LA DOCUMENTACION GENERAL A SER PRESENTADA

1.-Curriculum Vitae del investigador responsable del estudio.

2.-Consentimiento firmado del investigador responsable del estudio y de los profesionales que participarán del mismo (documentación original o fotocopia autenticada).

3.-Declaración jurada por la cual el o los investigadores se comprometen expresamente a respetar la letra y el espíritu de las declaraciones de Nüremberg, Helsinki y Tokio, respetar los derechos de los pacientes y proteger a los sujetos en experimentación clínica (documentación original o fotocopia autenticada).

4.-Autorización del Comité de Docencia e Investigación del centro donde se realizará el estudio (documentación original o fotocopia autenticada).

5.-Autorización de Comité de Etica, independiente (documentación original o fotocopia autenticada).

6.-Fotocopia de la Declaración de Helsinki.

CAPITULO X. DE LOS CENTROS DONDE SE LLEVARA A CARGO EL ESTUDIO.

Se indicará claramente: dirección, código postal, teléfono, facsímil y correo electrónico (si lo hubiere) de cada uno de los centros donde se desarrollará el estudio.

CAPITULO XI. DE LOS REQUERIMIENTOS ETICOS.

1.-Comité de Etica:

Los investigadores principales deberán garantizar la participación de un Comité de Etica independiente de los investigadores intervinientes en el ensayo clínico. Los mismos estarán compuestos por personas provenientes de diferentes ámbitos, incluyendo profesionales de distintas disciplinas y personas o entidades de probada trayectoria en aspectos relacionados con la ética, y la defensa de los derechos humanos.

Esta Administración promoverá la formación de tales Comités en diversos puntos del país.

2.-Consentimiento informado:

Será requisito indispensable para la autorización de un ensayo clínico, la presentación de un formulario de consentimiento informado, que será firmado por el paciente en presencia de por lo menos un testigo. El mismo solo será válido, cuando exista constancia fehaciente que el paciente haya sido informado de la confidencialidad de la información, de los objetivos, métodos, ventajas previstas, alternativas terapéuticas y posibles riesgos inherentes al estudio, así como de las incomodidades que este pueda acarrearle, y que es libre de retirar su consentimiento de participación en cualquier momento sin explicar las causas. Ello no deberá derivar en perjuicio alguno para el paciente/voluntario sano. Asimismo, deberá constar que el patrocinante y/o investigador, proveerán en forma gratuita la medicación en

estudio.

El incumplimiento de este requisito dará motivo a la inmediata cancelación del ensayo clínico en el/los centro/s infractores por parte de esta Administración Nacional, sin perjuicio de las acciones legales que puedan corresponder de acuerdo a la legislación vigente.

En el caso que el paciente/voluntario sano no pueda prestar por si el consentimiento, deberá recabarse el mismo de quienes resulten ser sus representantes, según lo establece el Código Civil.

3.-Reclutamiento de sujetos a incluir en estudios clínicos:

En el caso que para el reclutamiento de sujetos se utilicen avisos en medios de comunicación, los mismos deberán ser autorizados por un comité de ética independiente y por esta Administración Nacional. 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.

CAPITULO XII. DE LA PARTICIPACION DE AUDITORIAS INDEPENDIENTES.

En el caso de participación de una Auditoría Independiente contratada por el patrocinante, se hará constar dicha circunstancia, con la documentación que la acredite, así como la dirección, código postal, teléfono, facsímil y correo electrónico, y los datos personales del monitor del estudio.

La presencia de una auditoría independiente no exime al investigador principal de la responsabilidad que le compete de acuerdo a lo exigido en el Capítulo IV de la presente norma, ni al derecho de monitoreo por parte de esta Administración Nacional.

CAPITULO XIII. DE LOS ESTUDIOS CLINICOS CON PSICOFARMACOS

Los protocolos de ensayos clínicos con psicofármacos requerirán para su aprobación una declaración jurada de la Dirección Técnica del laboratorio patrocinante, detallando que lote/s de producción se utilizarán y un listado completo de los médicos participantes autorizados a recibir el/los psicofármaco/s motivo del ensayo.

Asimismo, la totalidad de estos médicos firmará una declaración por la que individualmente se hacen responsables de la correcta distribución del psicofármaco y se comprometen a no entregar la medicación sujeta a ensayo clínico, excepto a los pacientes participantes en el estudio, bajo la pena de las sanciones más severas que prescriben la ley.

La Dirección Técnica y la Dirección Médica o Departamento Médico o estructura análoga del laboratorio patrocinante en conjunto con el investigador principal, informarán a esta Administración cada 3 (tres) meses y por escrito, sobre la marcha del ensayo clínico. Tal informe tendrá el carácter de Declaración Jurada e incluirá el número de pacientes ingresados, la cantidad de medicamento o especialidad medicinal utilizados y el tiempo que cada paciente lleva de tratamiento. La falta a este requerimiento será sancionada con la cancelación del ensayo clínico, sin perjuicio de otras sanciones que correspondieren de acuerdo a la ley vigente.

En el caso que el estudio no sea patrocinado por ningún laboratorio, se deberán tomar los recaudos expresados anteriormente en cuanto a responsabilidad del/los profesionales intervinientes, registro de la especialidad medicinal en estudio y de los pacientes que la reciban.

ANEXO III

INSPECCIONES DE LA AUTORIDAD SANITARIA (A.N.M.A.T.)

En cumplimiento de las buenas prácticas de investigación en estudios de farmacología clínica asegura que los derechos y el bienestar de los sujetos que participan en un estudio clínico se encuentren protegidos y que los datos obtenidos sean confiables, siendo responsabilidad de esta Administración Nacional garantizar el cumplimiento de las mismas. Por tal motivo es necesario inspeccionar el progreso de los ensayos clínicos constatando que los mismos están conducidos de acuerdo con los estándares de buenas prácticas clínica y los requerimientos regulatorios vigentes.

Planilla de inspección de Estudios de Farmacología Clínica

FECHA DE INSPECCION

NRO. DE INSPECCION

INSPECTOR/ES

TITULO DEL ESTUDIO

NRO. DE DISPOSICION AUTORIZANTE

CENTRO

INVESTIGADOR PRINCIPAL

PATROCINADOR

FECHA DE INICIACION DEL ESTUDIO

Documentación General del Estudio SI - NO

1. Antecedentes de la droga (manual del Investigador)

2. Protocolo y modificaciones

3. Modelo de historia clínica individual

4. Copia de las disposiciones autorizando el estudio

5. Copia de la autorización del Comité de Etica

6. Copia de la autorización del investigador principal

7. Copia de la autorización del Comité de Docencia e Investigación

8. Modelo de consentimiento informado para el paciente autorizado por el Comité de Etica

9. Valores de referencia para el laboratorio

10. Códigos de randomización

11. Planillas de monitoreo

Verificación de Registros Clínicos Individuales y Documentos

Fuentes

1. Consentimiento informado escrito firmado por el paciente y el investigador principal

2. Documento Fuente

3. Registro Clínico Individual

4. Reporte de efectos adversos serios

Medicación

SI - NO

1. Sitio adecuado de almacenamiento

2. Planillas de conteo de medicación

3. Etiquetado

CONCLUSION:

1. Nro. de pacientes entrevistados

b. Nro. de pacientes ingresados

c. Nro. de pacientes que abandonaron el estudio: CAUSAS:

d. Comentarios de la Inspección

FIRMA DE LOS PARTICIPANTES DE LA INSPECCION

Investigador Principal

Otros investigadores

Patrocinante

Monitor

Inspector/es.

