



NACIONAL



DISPOSICION 969/1997

**ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA (ANMAT)**

Especialidades medicinales - Régimen aplicable a los estudios clínicos de tecnología médica - Definiciones de términos - Aprobación.

Fecha de Emisión: 19/02/1997; Publicado en: Boletín Oficial 11/03/1997

Artículo 1º - Apruébase el régimen aplicable a los estudios clínicos de tecnología médica que figura como anexo I de la presente disposición, y forma parte integrante de la misma.

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

Art. 3º - Establécese que una vez presentada la documentación a que se hace referencia en el régimen aprobado por el art. 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.

Art. 4º - La presente disposición entrará en vigencia a los 60 (sesenta) días de su publicación en el Boletín Oficial pudiendo durante el transcurso de los primeros 30 (treinta) días de ese período realizarse las observaciones y propuesta de modificaciones pertinentes a la misma.

Art. 5º - Comuníquese, etc.
Bazerque.

Anexo I

**REGIMEN APLICABLE A LOS ESTUDIOS CLINICOS
EN TECNOLOGIA MEDICA**

**CAPITULO 1 - Principios generales, ámbito de aplicación
y alcances**

1.1. Principios generales.

1.2. Ambito de aplicación y alcances.

CAPITULO 2 - Obligaciones e incumplimientos

2.1. Autorización, seguimiento y contralor del estudio.

2.2. Requisitos de los investigadores.

2.3. Requisitos del patrocinante.

2.4. Comité de Etica Independiente.

2.5. Planificación y control del estudio clínico.

2.6. Incumplimiento de la presente normativa.

2.7. Participación de auditorías independientes.

CAPITULO 3 - Requerimientos y documentos

3.1. Documentos básicos del dispositivo médico.

3.2. Documentación general a ser presentada.

- 3.3. Información preclínica.
- 3.4. Protocolo de estudio clínico.
- 3.5. Reportes y registros.
- 3.6. Conclusiones.

CAPITULO 1 - Principios generales, ámbito de aplicación y alcances

1.1. Principios generales

Un estudio clínico en tecnología médica es una investigación que incluye uno o más personas tendiente a determinar la seguridad y efectividad de un dispositivo médico.

En toda investigación de tecnología médica 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 estudios clínicos en tecnología médica 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 ensayos deberán estar precedidos por estudios de investigación preclínica, pudiendo comenzarse la investigación con seres humanos, en el momento que los resultados de tales estudios, permitan inferir que los riesgos para la salud de las personas en estudio clínico son previsibles y no significativos. Los estudios clínicos en tecnología médica podrán incluir sujetos sanos o enfermos.

1.2. Ambito de aplicación y alcances

Las investigaciones en tecnología médica, podrán ser llevadas a cabo por un sujeto de existencia física o ideal, denominado patrocinante. Este deberá solicitar autorización a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, dando cumplimiento previamente a los requisitos establecidos en la presente.

CAPITULO 2 - Obligaciones e incumplimientos

2.1. Autorización, seguimiento y contralor del estudio

La autoridad de aplicación para la autorización, seguimiento y contralor de los estudios clínicos en tecnología médica será la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.), la que evaluará la información presentada, controlará el cumplimiento de lo establecido en la presente disposición durante el transcurso de la investigación y realizará la evaluación de los resultados obtenidos.

A tal efecto procederá a:

2.1.1. Asentar y recolectar la información referida a los estudios clínicos en tecnología médica. En la misma constará el seguimiento detallado y el grado de avance de los ensayos clínicos.

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

2.1.3. Concurrir a los centros donde se estén llevando a cabo estudios clínicos en tecnología médica, con el objeto de evaluar el cumplimiento de las buenas prácticas de investigación clínica.

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

2.1.5. Reunir, examinar y/o interrogar a los sujetos incluidos en el estudio (cuando correspondiere).

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

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

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

2.1.9. Interrumpir la continuidad del estudio, cuando mediaren causas debidamente fundamentadas (lesiones, ineficacia, violaciones al protocolo de estudio clínico, incumplimiento parcial o total del consentimiento informado y firmado, falseamiento de la información o violación de la presente disposición).

2.2. Requisitos de los investigadores

Todo estudio clínico en tecnología médica deberá estar bajo la coordinación de un investigador principal quien deberá:

2.2.1. Responsabilizarse por la realización del estudio clínico en conformidad con el protocolo de estudio clínico autorizado.

2.2.2. Respetar las buenas prácticas de investigación clínica.

2.2.3. Informar a las personas en estudio clínico con el objeto de obtener el consentimiento informado debidamente firmado.

2.2.4. Proponer y comunicar, en la forma establecida en el punto 3.5, cualquier modificación al protocolo de estudio clínico original, debidamente fundada la que deberá ser previamente autorizada.

2.2.5. Archivar los registros durante y después del estudio (punto 3.5).

2.2.6. Asegurar la transferencia rigurosa de toda la información en el formulario de registro clínico individual.

2.2.7. Poner a disposición de esta Administración nacional, de los comités de docencia e investigación, del Comité de Ética y del patrocinante, toda la información que le sea requerida por los mismos.

2.2.8. Asegurar la reserva de la información en las etapas de preparación, ejecución y finalización del estudio, así como de la identidad de las personas incorporadas al mismo de tal forma que la información sea confidencial.

2.2.9. Tomar las medidas adecuadas en caso de lesiones inesperadas y efectuar los reportes en la forma establecida en el punto 3.5.

2.2.10. Elaborar el plan experimental y los informes de avance, y realizar su presentación en la forma y plazos requeridos, y avalados por los comités de docencia e investigación de el/los centro/s donde se realice el estudio.

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

2.3. Requisitos del patrocinante.

El patrocinante será igualmente responsable con el investigador principal en el cumplimiento del protocolo de estudio clínico autorizado, siendo además sus obligaciones:

2.3.1. Solicitar autorización de los comités de docencia e investigación de los centros donde se llevará a cabo el estudio y a esta Administración nacional, para la realización del estudio clínico.

2.3.2. Proponer al investigador principal, cuya experiencia profesional debe comprobar mediante la demostración pertinente.

2.3.3. Facilitar al investigador principal toda la información adicional (experimental y clínica), que garantice la seguridad del dispositivo médico bajo ensayo, y la correcta conducción del estudio.

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

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

2.3.6. Asumir la totalidad de los costos derivados en el transcurso del estudio clínico.

2.3.7. Comunicar previamente a la autoridad de aplicación, toda modificación al protocolo de estudio clínico y sus anexos según lo establecido en el punto 3.5.

2.3.8. Podrá, cuando se trate de dispositivos provenientes del exterior, ingresar los mismos al país, sin otro requisito que los aduaneros pertinentes.

2.4. Comité de Ética Independiente

Todo estudio clínico en tecnología médica deberá contar con la participación de un Comité de Ética Independiente a los investigadores intervinientes en el estudio clínico tendiente a verificar que se protejan la seguridad, integridad y derechos humanos de las personas participantes en el estudio. Los mismos estarán compuestos 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.

2.5. Planificación y control del estudio clínico

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

2.5.1. Un plan experimental a dos años, las etapas a cumplir y la evolución temporal de las mismas. En caso que el estudio clínico tuviese una duración mayor a 2 (dos) años, las extensiones del mismo exigirán la presentación de una planificación anual, no pudiendo ser la duración total del ensayo mayor a 5 (cinco) años.

2.5.2. Se deberán presentar informes de avance con una periodicidad que será fijada por esta Administración, no siendo ésta mayor a 6 (seis) meses para dispositivos médicos de alto riesgo y de 1 (uno) año para dispositivos médicos de bajo riesgo.

2.6. Incumplimiento de la presente normativa

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

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

2.7. Participación de auditorías independientes

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

La presencia de una auditoría independiente no exime al investigador principal ni al patrocinante de la responsabilidad que les compete de acuerdo a lo exigido en los puntos 2.2. y 2.3., ni al derecho de monitoreo por parte de esta Administración nacional.

CAPITULO 3 - Requerimientos y documentos

3.1. Documentos básicos del dispositivo médico

El patrocinante deberá presentar la siguiente documentación referida al dispositivo médico a ensayar:

3.1.1. Información general:

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

3.1.2. Información sobre los materiales:

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

3.1.3. Información sobre funcionamiento:

- a) Descripción, uso y/o mecanismo de acción posible: Memoria científico-técnica que demuestre la validez y utilidad del dispositivo médico para el fin al que se destina.
- b) Condiciones de funcionamiento.
- c) Para equipos que entregan algún tipo de energía al paciente:

Tipo de energía entregada.

Densidad e intensidad de energía entregada.

Caracterización de la energía entregada (amplitud, frecuencia, etc.).

Organos y/o tejidos sobre la que será aplicada.

Area y modo de aplicación.

Interacción con prótesis y otros elementos no biológicos que estén en contacto con el cuerpo.

3.1.4. Información sobre fabricación y/o ingreso al país

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

3.2. Documentación general a ser presentada

La siguiente documentación general deberá ser presentada por el patrocinante:

3.2.1. Se indicará claramente: Dirección, código postal, teléfono, facsímil y correo electrónico (si lo hubiere), del patrocinante.

3.2.2. Nómina de los centros donde se realizará el estudio indicando: Dirección, código postal, teléfono, facsímil y correo electrónico (si lo hubiere), nivel de complejidad y lista de los profesionales a cargo del ensayo en cada uno de ellos.

3.2.3. Currículum vitae del investigador principal del estudio y de los otros investigadores intervinientes en el mismo.

3.2.4. Consentimiento firmado del investigador principal y de todos los profesionales intervinientes, al protocolo de estudio clínico (original o fotocopia autenticada).

3.2.5. 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 (original o fotocopia autenticada).

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

3.2.7. Autorización de un Comité de Etica Independiente (original o fotocopia autenticada).

3.2.8. Modelo de consentimiento informado, para ser firmado por el paciente en presencia de por lo menos un testigo.

3.3. Información preclínica

La información preclínica deberá ser presentada por el patrocinante, sin excepción, cuando se deban realizar estudios clínicos en tecnología médica.

3.3.1. Ensayos in vitro

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

a) Deberán tener en cuenta la caracterización de los materiales utilizados en la fabricación del dispositivo médico, es decir, formulación, impurezas conocidas y sospechadas, etc.

b) Se considerarán los posibles productos de degradación para la evaluación toxicológica del dispositivo médico.

c) Los tests utilizados deberán tener en cuenta la naturaleza, frecuencia, duración y condiciones de exposición del dispositivo médico con el cuerpo.

3.3.2. Ensayos in vivo

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

a) Propósito del estudio

Explicación detallada de la hipótesis que se desea comprobar.

b) Materiales y métodos

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

- b)2. Identificación de el/los dispositivo/s médico/s empleado/s con indicación de número de lote, número de serie, etc.
- b)3. Animales utilizados y/o modelos substitutivos con indicación de número, especie, cepa, sexo, edad, peso, etc. y justificación de la especie utilizada.
- b)4. Condiciones experimentales del estudio que deberán ser las mismas que las presentes en las investigaciones en seres humanos.

c) Resultados

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

d) Discusión de los resultados y conclusiones:

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

e) Bibliografía.

3.4. Protocolo de estudio clínico

Esta etapa será conducente a demostrar la seguridad y efectividad de los dispositivos y/o equipos en su aplicación en seres humanos para un uso específico del mismo. El patrocinante deberá presentar el protocolo de estudio clínico, elaborado por el investigador principal, y conteniendo la siguiente información:

3.4.1. Información general.

- a) Título del proyecto.
- b) Nombre del/los investigadores responsables.
- c) Nombre/s del/los centro/s donde se llevará a cabo el estudio.
- d) Nombre y profesión de las personas que colaborarán con el estudio (médico, bioingeniero, bioquímico, farmacéutico, químico, enfermera, estadístico u otros profesionales de la salud).
- e) Nombre del patrocinante.

3.4.2. Justificación y objetivos.

- a) Objetivos del estudio.
- b) Razones para su ejecución.
- c) Antecedentes e informaciones esenciales, con las referencias bibliográficas respectivas.

3.4.3. Aspectos éticos.

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

3.4.4. Cronograma de trabajo:

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

3.4.5. Diseño del estudio.

- a) Validación del equipo, dispositivo, aparato o instrumento a utilizar. Cuando el equipo, aparato, dispositivo o instrumento utilice una técnica innovadora, deberá ser validado con otro u otros sistemas que pudieran evaluar su mecanismo de acción, su seguridad y efectividad.
- b) Especificación del tipo de estudio.
- c) Descripción del método de aleatorización.
- d) Descripción del diseño del estudio.
- e) Especificación de los factores de reducción de sesgos.

3.4.6. Criterios de selección.

- a) Especificación de la muestra, incluyendo rangos de edad, sexo, grupo étnico, factores

pronósticos, etc.

b) Descripción detallada de los criterios de inclusión y exclusión en el estudio.

c) Descripción de criterios para retirar a las personas incluidas en el estudio.

3.4.7. Procedimientos.

a) En caso de utilizarse medicamentos o especialidades medicinales: Descripción clara de/los producto/s a utilizar (principios activos, excipientes, forma/s farmacéutica/s, concentraciones).

b) Descripción del/los tratamientos o procedimientos a efectuar a los grupos (tratado/s, control, etc.).

c) Descripción de los períodos en los que se administrará cada tratamiento o procedimiento a los grupos (tratado/s, control, etc.).

d) Descripción de forma/s de utilización.

e) Normas de utilización de tratamientos o procedimientos concomitantes (si correspondiere).

f) Descripción de las medidas a implementar para garantizar la utilización segura del/de los dispositivo/s médico/s.

g) Descripción de las medidas para promover y controlar el riguroso cumplimiento de las instrucciones.

3.4.8. Evaluación de la efectividad y seguridad.

a) Especificación de las variables a evaluar, de acuerdo al órgano, aparato o sistema sobre el/los que actúe el dispositivo o aparato motivo del estudio, así como sus acciones sobre los aparatos cardiovascular, respiratorio, sistema nervioso central, sistema neuromuscular, aparato urinario y sistema endocrino.

b) Descripción de/los método/s de medición y registro de los efectos producidos por el/los dispositivo/s médico/s en estudio.

c) Descripción de los análisis y procedimientos especiales a utilizar (clínicos, de laboratorio, imagenológicos, etc.).

3.4.9. Eventos adversos.

a) Métodos de registro de los eventos adversos.

b) Conductas a seguir si se verifican complicaciones.

c) Especificación del local donde se encontrarán los códigos del estudio y de los procedimientos para su apertura en caso de emergencia.

d) Información sobre la notificación de eventos adversos, incluyendo por quién y a quién deben ser elevados y plazo para su entrega y formulario de notificación.

3.4.10. Aplicación práctica.

a) Procedimientos de reemplazos de dispositivos médicos fallados (si correspondiera).

b) Especificaciones e instrucciones para los posibles desvíos del protocolo de estudio clínico.

c) Especificación de la distribución de obligaciones y responsabilidades dentro del equipo de investigación, así como de su coordinación.

d) Dirección, teléfono, facsímil, correo electrónico, etc. que permitan un contacto permanente con el grupo de investigación.

e) En caso necesario, consideraciones sobre problemas de confidencialidad.

3.4.11. Registro de la información obtenida.

a) Procedimientos para el archivo de información de personas incorporadas al estudio general y listas especiales de pacientes. Los registros deberán permitir una identificación fácil de cada voluntario (sano o enfermo). Deberá incluir un modelo del Formulario de registro individual.

b) Procedimientos para el tratamiento y procesamiento de registros de eventos adversos con el/los dispositivo/s médico/s en estudio.

3.4.12. Evaluación de la información obtenida y metodología estadística.

a) Descripción específica de la forma en que serán evaluados los resultados obtenidos.

b) Métodos informáticos.

c) Descripción pormenorizada de los métodos estadísticos a utilizar.

d) Descripción de/los método/s estadístico/s en el tratamiento de la información surgida de

las personas retiradas del estudio.

e) Fundamentación de la elección del tamaño de la muestra y su justificación clínica.

f) Nivel de significación estadística a ser utilizado.

g) Normas para la finalización del estudio.

3.4.13. Bibliografía.

Se adjuntarán las referencias bibliográficas utilizadas para la confección del protocolo de estudio clínico.

3.5. Reportes y registros

3.5.1. Reportes de los investigadores

a) Enviar al patrocinante y al Comité de Ética, tan rápido como sea posible los efectos adversos no anticipados, en un tiempo no mayor de 10 (diez) días hábiles de ocurrido el evento.

b) Enviar al patrocinante el documento con la aprobación del Comité de Ética.

c) Enviar al patrocinante y al Comité de Ética los reportes de avance del estudio clínico, con la periodicidad establecida en el punto 2.5.

d) Enviar al patrocinante y al Comité de Ética las posibles desviaciones al plan experimental. Dichos cambios deberán ser avalados por el patrocinante y deberán contar con la autorización previa de la autoridad de aplicación.

e) Enviar al patrocinante y al Comité de Ética el reporte final en un plazo no mayor a 3 (tres) meses transcurridos desde la finalización de la investigación.

3.5.2. Reportes del patrocinante

a) Enviar al Comité de Ética la autorización de la autoridad de aplicación para el comienzo de la realización del ensayo clínico.

b) Enviar a la autoridad de aplicación el documento con la aprobación del Comité de Ética.

c) Enviar a la autoridad de aplicación tan rápido como sea posible los efectos adversos no anticipados, en un tiempo no mayor de 10 (diez) días hábiles de ocurrido el evento.

d) Requerir por parte de la autoridad de aplicación los reportes de avance del estudio clínico, con la periodicidad establecida en el punto 2.5.

e) Requerir, a la autoridad de aplicación, la aprobación de las posibles desviaciones al plan experimental.

f) Enviar a la autoridad de aplicación el reporte final en un plazo no mayor a 3 (tres) meses transcurridos desde la finalización de la investigación.

3.5.3. Registros del investigador

a) Toda la correspondencia, incluida los reportes.

b) Recepción, uso o disposición de los dispositivos médicos utilizados en el ensayo clínico, detallando tipo y cantidad de dispositivo, fecha de recepción, número de lote, partida y/o serie.

c) Formulario de registro clínico individual conjuntamente con las historias clínicas de los sujetos en estudio.

d) Consentimiento informado firmado por los sujetos en estudio.

e) Protocolo de estudio clínico.

f) Cualquier otro registro que la autoridad de aplicación requiera.

3.5.4. Registros del patrocinante

a) Toda la correspondencia incluida los reportes.

b) Recepción, uso o disposición de los dispositivos médicos utilizados en el ensayo clínico, detallando tipo y cantidad de dispositivo, fecha de recepción, número de lote, partida y/o serie.

c) Consentimiento firmado del investigador principal y de todos los profesionales intervinientes al protocolo de estudio clínico.

d) Cualquier otro registro que la autoridad de aplicación requiera.

3.5.5. Mantenimiento de los registros

Los registros de los investigadores y del patrocinante deberán ser mantenidos por éstos durante un período de, por lo menos, 2 (dos) años de concluido el estudio clínico.

3.6. Conclusiones

Una vez finalizado el estudio clínico se deberá presentar la discusión de los resultados

deducibles de la evidencia científica aportada por los estudios clínicos y no clínicos que cubran aspectos relativos a:

3.6.1. Seguridad y efectividad.

3.6.2. Análisis de la relación riesgo/beneficio.

3.6.3. Aplicaciones clínicas indicadas y contraindicadas.

3.6.4. Posibles eventos adversos.

3.6.5. Indicación de requerimientos de seguimiento luego de finalizado el estudio clínico (si correspondiera).

Anexo II

DEFINICION DE TERMINOS

(GLOSARIO)

A

AUDITORIA INDEPENDIENTE

Es un examen sistemático llevado a cabo independientemente de las personas involucradas en el estudio, para determinar si la realización del mismo cumple con el protocolo autorizado y si la información es consistente con la registrada. Por ejemplo si los datos recogidos o informados en el formulario de registro clínico individual están de acuerdo (son coincidentes) con aquéllos encontrados en los archivos del centro donde se lleva a cabo el estudio así como en otros registros originales.

AUTORIDAD DE APLICACION

Entiéndese por tal a la autoridad sanitaria encargada de velar por el cumplimiento de una determinada normativa.

B

BUENAS PRACTICAS DE INVESTIGACION CLINICA

Modelo para estudios clínicos que comprende el diseño, conducción, monitoreo, terminación, auditoración, análisis, comunicación y documentación de los estudios clínicos, que asegura que el estudio sea científica y éticamente correcto.

C

CENTRO

Es el lugar en el que se conducen los ensayos clínicos en el cual se entregan servicios médicos a los individuos como actividad primaria.

COMITE DE DOCENCIA E INVESTIGACION

Grupo de profesionales de la salud constituidos con el objeto de establecer que los estudios clínicos llevados a cabo en determinado establecimiento de salud, cumplen con las pautas del método científico.

COMITE DE ETICA INDEPENDIENTE

Grupo independiente (del estudio) de personas (institucional, regional o nacional) constituido por profesionales y por no profesionales, que ejercerán sus tareas libres de influencias de aquellas personas que conducen o intervienen en el estudio clínico (investigadores, patrocinante, etc.) y que tienen la responsabilidad de:

a) Verificar que se protejan la seguridad, integridad y derechos humanos de las personas participantes en el estudio.

b) Monitorear el progreso de la investigación clínica. Esto deberá llevarse a cabo por individuos debidamente capacitados.

c) Considera asimismo la ética general del estudio, reafirmando de este modo públicamente la seguridad del estudio.

COMUNICACION FINAL

Informe final

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

COMUNICACION PERIODICA

Informe periódico

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

CONDICIONES EXPERIMENTALES

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

CONFIDENCIALIDAD

Mantenimiento de la privacidad de las personas incorporadas al estudio clínico, incluyendo su identidad y toda la información médica personal.

CONSENTIMIENTO FIRMADO DE LOS INVESTIGADORES

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

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Formulario firmado por la persona en estudio clínico en presencia de, por lo menos, un testigo.

El mismo sólo será válido, cuando contenga información referida a:

- a) Explicación que el estudio clínico constituye una investigación, el propósito de la misma, el tiempo de participación esperado para el sujeto, una descripción de los procedimientos que serán seguidos y cuál de éstos es experimental.
- b) Confidencialidad de la información.
- c) Beneficios esperados y posibles riesgos para el sujeto, inherentes al estudio clínico.
- d) Para dispositivos médicos de riesgo significativo, si existen alternativas de tratamiento en caso de efectos adversos o injurias causadas por el dispositivo médico y si éste fuera el caso, en qué consisten las mismas y las incomodidades que éste pueda acarrearle.
- e) Declaración en la cual se deje constancia que el sujeto bajo ensayo clínico es libre de retirar su consentimiento de participación en cualquier momento sin explicar las causas, y que ello no deberá derivar en perjuicio alguno.

En el caso que la persona no pueda prestar por sí el consentimiento, deberá recabarse el mismo de quienes resulten ser sus representantes, según lo establece el Código Civil.

CRITERIOS DE INCLUSION

Criterio de admisión

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

CRITERIOS DE EXCLUSION

Condiciones cuya presencia determina que los sujetos sean excluidos del estudio.

CRONOGRAMA

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

CURRICULUM VITAE

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

D

DATOS ORIGINALES

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

DECLARACION DE HELSINKI

Principios éticos recomendados para guiar la experimentación de medicamentos en seres humanos. Estos principios fueron propuestos por la Asociación Médica Mundial en 1964 y fueron revisados posteriormente en

1975. Reemplaza al código o decálogo de Nüremberg formulado en 1947, como documento

básico de aceptación internacional. Los principios enunciados reconocen los derechos de las personas en experimentación y la primacía de su salud y seguridad sobre cualquier interés científico y social. Esta declaración ha sido revisada y actualizada por las asambleas médicas mundiales 29ª (Tokio, octubre de 1975), 35ª (Venecia, octubre de 1983) y 41ª (Hong Kong, setiembre de 1989).

DISPOSITIVO MEDICO

Instrumento, aparato, implemento, máquina, artefacto, implante, reactivo de diagnóstico in vitro u otro artículo similar o relacionado, incluido componentes, partes o accesorios de éstos, el que es:

- a) Utilizado para diagnóstico de enfermedades u otras condiciones, o en la cura, mitigación, tratamiento, control, prevención de enfermedades, desorden, estado físico anormal o sus síntomas, u otras condiciones en seres humanos; o
- b) Destinados a efectuar la estructura o una función del cuerpo humano y el cual no logra su propósito primario a través de acción química dentro o sobre el cuerpo humano y no depende de si es metabolizado para el logro de su propósito primario; o
- c) Destinado al control de la concepción.

DISPOSITIVO MEDICO DE RIESGO SIGNIFICATIVO

Dispositivo médico que presenta un potencial para un riesgo serio a la salud, seguridad o bienestar de los sujetos y:

- a) Es propuesto como un implante.
- b) Es usado para el soporte o sostén de la vida humana.
- c) Su uso es de substancial importancia en el diagnóstico, cura, mitigación o tratamiento de enfermedad o para prevenir el agravamiento de la misma.

DISPOSITIVO MEDICO DE RIESGO NO SIGNIFICATIVO

Es un dispositivo médico que no se ajusta a la definición de dispositivo médico de riesgo significativo.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Proceso intelectual (que debe ser claramente escrito) mediante el cual se interpreta la información recogida mediante el estudio (resultados). Para ello debe tenerse en cuenta lo siguiente:

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

DOCUMENTACION

Son todos los registros de cualquier tipo (incluyendo documentos, registros magnéticos, ópticos, etc.) que describen los métodos y conducción del estudio, factores que lo afectan y acciones tomadas.

Incluyen: El protocolo, copias de los requisitos presentados a la autoridad de aplicación, autorizaciones (de la autoridad de aplicación, del Comité de Etica, del Comité de Docencia e Investigación, etc.), currículum vitae de los investigadores, formulario de consentimiento informado, informes de monitoreo, certificados de auditorías, correspondencia, parámetros de referencia, datos originales, formulario de registro clínico individual, comunicaciones periódicas y comunicación final, entre otros.

E

EFFECTIVIDAD

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

científica válida para determinar la efectividad del dispositivo consistirá principalmente de investigaciones bien controladas.

ENSAYO CLINICO

Ver: ESTUDIO CLINICO.

ESPECIFICIDAD (SP)

Es la capacidad de una prueba de producir resultados negativos en personas que no padecen la enfermedad (verdaderos negativos). Responde a la fórmula:

$$Sp = \frac{VP}{VP + FP}$$

VP + FP

donde:

VP: Verdaderos positivos.

FN: Falsos negativos

ESTUDIO CLINICO

Es un estudio sistemático siguiendo en un todo las pautas del método científico en seres humanos voluntarios sanos o enfermos, realizado con dispositivos médicos con el objeto de demostrar la seguridad y efectividad del equipo. El estudio debe establecer una lista de indicaciones, contraindicaciones y precauciones, si las hubiere, para la utilización del dispositivo.

ESTUDIO CLINICO MULTICENTRICO

Estudio clínico conducido de acuerdo con un protocolo único en varios centros de investigación, a cargo de un investigador principal y desarrollado por más de un investigador.

ESTUDIO PRECLINICO

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

EVENTO ADVERSO

Cualquier manifestación, clínica o biológica no deseada que se presente durante la utilización del dispositivo médico, el cual no tiene necesariamente una relación de causalidad con dicha utilización.

F

FALSEAMIENTO DE DATOS

Acto por el cual se modifican arbitrariamente los datos originales o se realizan análisis de datos teóricos (no surgidos de una realidad experimental).

FALSO NEGATIVO

Resultado negativo de una prueba diagnóstica, cuando la persona padece la enfermedad.

FALSO POSITIVO

Resultado positivo de una prueba diagnóstica, cuando la persona no padece la enfermedad.

FORMULARIO DE REGISTRO CLINICO INDIVIDUAL

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

- a) Fecha, lugar e identificación del estudio.
- b) Identificación de la persona en estudio.
- c) Edad, sexo, altura, peso y raza (si correspondiere) de la persona.
- d) Características particulares (hábitos, por ejemplo de fumar, dieta especial, embarazo, tratamientos anteriores, etc.).
- e) Diagnóstico (indicación para la cual el dispositivo médico en estudio es indicado de acuerdo al protocolo de estudio clínico).

- f) Cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.
- g) Duración del padecimiento y/o tiempo transcurrido desde la última crisis (si correspondiere).
- h) Aplicación del dispositivo médico. Cumplimiento de las indicaciones de uso y funcionamiento (si correspondiere).
- i) Duración del procedimiento y/o tratamiento.
- j) Empleo concomitante de otras intervenciones terapéuticas o diagnósticas.
- k) Regímenes dietéticos (si correspondiere).
- l) Registro de las evaluaciones de cada parámetro estudiado (cualitativo o cuantitativo).
- m) Los exámenes de laboratorio y/o controles biológicos.
- n) Registro de eventos y/o efectos adversos (tipo, duración, intensidad, etc.), consecuencias y medidas tomadas.
- ñ) Razones para la salida del estudio (cuando corresponda) y/o violaciones de los códigos.

I

IMPLANTE

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

INDICACION

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

INFORME FINAL

Ver: COMUNICACION FINAL

INFORME PERIODICO

Ver: COMUNICACION PERIODICA

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Investigador que conduce la investigación y actúa como coordinador del estudio clínico.

M

MONITOR

Persona designada por el patrocinante o por la organización de servicios de investigación responsable ante los mismos para monitorizar y comunicar el cumplimiento del protocolo autorizado y el progreso del estudio clínico así como para verificar la información.

MODELOS EXPERIMENTALES

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

O

OBJETIVO

Expresión clara, concisa, precisa y cuantificable de lo que se desea obtener.

P

PATROCINANTE

Persona individual, grupo de personas, empresa, institución u organización que asume la responsabilidad de la iniciación, mantenimiento y financiación de un estudio clínico. Cuando un investigador independiente inicia y toma toda la responsabilidad de un estudio clínico, entonces el investigador asume el papel del patrocinante.

PERSONA EN ESTUDIO CLINICO

Es una persona que participa voluntariamente en un estudio clínico y puede ser:

1. Una persona sana, incorporada en un estudio;
2. Una persona con una condición no relacionada con el empleo del dispositivo médico en investigación.
3. Una persona (usualmente un paciente) cuya condición es relevante para el empleo del dispositivo médico en investigación.

Estas personas participan del estudio clínico ya sea como receptores del dispositivo médico en investigación o como pertenecientes al grupo de control.

PLAN EXPERIMENTAL

Documento escrito en el que deben constar:

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

PROGRAMA

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

PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO

Documento que establece los antecedentes, racionalidad y objetivos del ensayo y describe su diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas y las condiciones bajo las cuales se ejecutará el estudio clínico. El protocolo debe estar fechado y firmado por el investigador/institución involucrados y por el patrocinante (cuando corresponda). Puede en algunas circunstancias utilizarse como contrato.

R

REPRODUCIBILIDAD

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

RESULTADOS

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

S

SEGURIDAD

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

SENSIBILIDAD (S_n)

Es la capacidad de una prueba de detectar sujetos reactivos a la misma, cuando dichos sujetos padecen la enfermedad (Verdaderos positivos). Responde a la fórmula:

SESGO

Bias

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

SIGNIFICACION ESTADISTICA

Nivel de significación; nivel de significancia; significancia estadística; alfa

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

T

TESTIGO

Un testigo independiente es una persona imparcial que no está influenciada por ninguna de las personas involucradas en el estudio clínico, que asiste al proceso del consentimiento informado, firmando y fechando dicho consentimiento.

V

VALIDACION

Acción que determina, de acuerdo con los principios de buenas prácticas de investigación clínica, que los procedimientos, procesos, equipos, material, actividades o sistemas, realmente conducirán a los resultados esperados.

VERDADERO NEGATIVO

Ver: ESPECIFICIDAD.

VERDADERO POSITIVO

Ver: SENSIBILIDAD.

