

ANMAT
Disposición 5330/97

Nuevo texto ordenado del Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica.

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 MÉDICA

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 PRÁCTICAS 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 auditorías 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 4º 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.-Condición 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.-Discusion 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 EL HOMBRE

PERIODO PROPUESTO EN MAS DE UNA ESPECIE DE ANIMALES DE EXPERIMENTACION

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

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).

3.15.11.-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 justarse a las pautas anteriormente expuestas.

3.18.-Modificaciones 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 II

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS (GLOSARIOS)

A

ALEATORIZACIÓN:

- 1) Diseño experimental a través del cual se escogen las muestras o se administra un tratamiento al azar.
- 2) Método o mecanismo para asignar sujetos a grupos de control o de tratamiento, de forma tal que el sujeto tenga igual probabilidad de recibir el tratamiento de interés.

ALTERNATIVAS FARMACÉUTICAS:

Productos que, dentro del concepto de producto similar,

- a) contienen el mismo principio terapéutico, siendo diferente la salificación, esterificación o complejación del mismo, o
- b) se presentan en diferentes formas farmacéuticas, poseyendo la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica y la misma posología.

ARCHIVO DE INFORMACIÓN DE PERSONAS INCORPORADAS AL ESTUDIO

Archivos hospitalarios, registros de consulta o archivos especiales que permiten asegurar la autenticidad de la información presentada en el Formulario de Registro Clínico Individual del protocolo y que puede ser verificada y, cuando sea necesario, permitir ser corregida y completada. Deben respetarse las condiciones regulatorias del empleo y consulta de tales documentos.

ASOCIACIÓN O COMBINACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Especialidad medicinal que contiene dos o más principios activos en cantidades fijas por unidad de forma farmacéutica.

ATC

Ver CLASIFICACIÓN ATC.

AUDITORÍA DE UN ESTUDIO CLÍNICO

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

B

BIODISPONIBILIDAD

Se refiere a la capacidad de una determinada forma farmacéutica de liberar principio activo en el sitio y a la velocidad adecuados para obtener una concentración suficiente en la biofase en el momento oportuno.

El término Disponibilidad da a entender la capacidad de un principio activo de encontrarse en la biofase en concentraciones adecuadas para ejercer su acción.

Teniendo en cuenta que no se puede determinar in-vivo, en humanos, la concentración en la biofase (salvo excepciones) y, asumiendo un equilibrio entre las concentraciones en suero y en biofase, se acepta como **Biodisponibilidad** a la fracción de la dosis de una droga -administrada extravascularmente- en una forma farmacéutica dada, que alcanza la circulación sistémica y la velocidad con que lo hace.

BIOEQUIVALENCIA

Existiendo equivalencia química, dos medicamentos o especialidades medicinales son bioequivalentes (biológicamente equivalentes) si, administradas a la misma persona en igual régimen de dosis, tienen biodisponibilidad similar.

BIOTRANSFORMACIÓN

Es la modificación química que sufre un principio activo o cualquier otra sustancia exógena durante su pasaje por el organismo. La biotransformación en la especie humana ocurre preferentemente en el hígado y, en menor grado, en la membrana gastrointestinal, el riñón, el pulmón y otros órganos. Es recomendable no emplear este término como sinónimo de metabolismo o detoxificación.

BUENAS PRÁCTICAS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Es un modelo para estudios clínicos que comprende el diseño, conducción, monitoreo, terminación, auditación, análisis, comunicación y documentación de los estudios clínicos, que asegura que el estudio sea científica y éticamente correcto y que las propiedades clínicas del medicamento y/o especialidad medicinal para diagnóstico, profilaxis o terapéutica, están apropiadamente documentadas.

C

CAS

Ver CHEMICAL ABSTRACT SERVICE

CERTIFICACIÓN DE AUDITORÍA

Certificado que confirma la realización de una auditoría adecuada.

CHEMICAL ABSTRACT SERVICE

Sistema de clasificación codificada de sustancias químicas. Aporta información básica sobre características físico-químicas de los principios activos.

CLASIFICACIÓN ATC

Anatomical Therapeutic and Chemical Classification

Sistema de clasificación de medicamentos creado por el Consejo Nórdico de Medicamentos, recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y empleado por el Centro Colaborativo para el Monitoreo Internacional de Medicamentos.

Este sistema de clasificación es continuamente revisado por el Consejo Nórdico de Medicamentos bajo la coordinación del Centro Colaborativo para Metodología sobre Estadísticas de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, con sede en Oslo.

La clasificación ATC es de tipo alfa-numérica, que responde al siguiente ordenamiento:

Primer nivel (Alfa): indica Grupo Anatómico, es decir órgano, aparato o sistema sobre el que actúa principalmente el medicamento.

Segundo nivel (Numérico): indica el Grupo Terapéutico Principal.

Tercer Nivel (Alfa): indica el Subgrupo Terapéutico.

Cuarto Nivel (Alfa): indica el Subgrupo Químico Terapéutico.

Quinto Nivel (Numérico): indica el Principio Activo.

COMITÉ DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

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

Por extensión, un estudio clínico científicamente inaceptable no es éticamente aceptable.

COMITÉ DE ÉTICA

Grupo independiente (del estudio) de personas (institucional, regional o nacional) constituido por profesionales médicos y no médicos y por no profesionales, que tiene la responsabilidad de verificar que se protejan la seguridad, integridad y derechos humanos de las personas participantes en el estudio. Considera asimismo la ética general del estudio, reafirmando de este modo públicamente la seguridad del estudio.

Los Comités de Ética se constituirán y ejercerán sus tareas libres de influencias de aquellas personas que conducen o intervienen en el estudio clínico (investigadores, patrocinador, etc.).

COMUNICACIÓN FINAL

Informe final

Descripción completa y pormenorizada del estudio luego de finalizado el mismo, que comprende: la descripción de materiales y métodos experimentales (incluyendo el de los materiales y métodos utilizados y la metodología

estadística), evaluación de los resultados con su análisis estadístico y una apreciación crítica (discusión) ética, estadística y clínica del estudio.

COMUNICACIÓN PERIÓDICA

Informe periódico

Informe elevado periódicamente a la autoridad de aplicación 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 humanas.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado es la documentación que confirma la participación voluntaria de las personas en un estudio clínico particular. Sólo podrá ser obtenido luego de que las mismas hayan sido debidamente informadas acerca del estudio en el que van a participar, incluyendo una explicación del estado de la investigación, sus objetivos, potenciales beneficios, riesgos e inconvenientes, tratamientos alternativos de los que se dispone, la confidencialidad de la información, y de los derechos de las personas y responsabilidades, de acuerdo con las actualizaciones de la Declaración de Helsinki.

CONTRATO

Documento fechado y firmado por el investigador o una institución y el patrocinante, que expresa los acuerdos y delegación y/o distribución de responsabilidades. El Protocolo puede servir como contrato cuando contiene tal información y está firmado.

CONTROL DE CALIDAD

Técnica de funcionamiento y actividades existentes dentro del sistema de garantía de calidad para verificar que los requisitos de calidad del estudio sean cumplidos.

Las actividades de control de calidad abarcan a todos los miembros del grupo de investigación, incluyendo al patrocinador y a la organización de servicios de investigación, involucrados en la planificación, conducción, monitorización, evaluación e informes de un estudio clínico, incluyendo el procesamiento de la información, con el objetivo de evitar que las personas incorporadas a un estudio sean expuestas a riesgos innecesarios, o que se arribe a conclusiones equivocadas basadas en información poco confiable.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Crterios de admisi3n

Conjunto de variables seleccionadas para describir una determinada situaci3n de base.

CRITERIOS DE EXCLUSI3N

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

CRONOGRAMA

Descripci3n escrita de la distribuci3n de las actividades en el tiempo.

CURRICULUM VITAE

Documento en el que se vuelcan los datos personales y antecedentes profesionales, docentes y de investigaci3n de una persona.

CURVA DOSIS-RESPUESTA

Representaci3n grfica de la expresi3n matemtica de la relaci3n entre la dosis de un principio farmacol3gicamente activo y su efecto. Del an3lisis de dicha curva, surgen indicadores farmacodinmicos tales como Dosis Efectiva 50 (DE50), Potencia Relativa, Efecto M3ximo, etc.

CURVA EFECTO-TIEMPO

Representaci3n grfica de la expresi3n matemtica de la relaci3n entre el tiempo transcurrido desde la administraci3n de una dosis determinada de un principio activo y la evoluci3n temporal del efecto del mismo.

D**DATOS ORIGINALES**

Son todos los registros o copias certificadas de las observaciones originales, hallazgos cl3nicos u otras actividades en un estudio cl3nico, necesarios para la reconstrucci3n y evaluaci3n del estudio. Tal informaci3n incluye: estudios de laboratorio, memoranda, c3lculos y documentos, registro de datos en instrumentos autom3ticos o exactos, copias verificadas, microfichas, etc. Tambi3n incluye negativos fotogr3ficos, videograbaciones, microfilmaciones o medios magn3ticos.

DCI

Ver DENOMINACI3N COM3N INTERNACIONAL.

DECLARACI3N DE HELSINKI

Principios 3ticos recomendados para guiar la experimentaci3n de medicamentos en seres humanos. Estos principios fueron propuestos por la Asociaci3n M3dica Mundial en 1964 y fueron revisados posteriormente en 1975. Reemplaza al C3digo o Dec3logo de N3uremberg formulado en 1947, como documento b3sico de aceptaci3n internacional. Los principios enunciados reconocen los derechos de las personas en experimentaci3n y la primac3a de su salud y seguridad sobre cualquier inter3s cient3fico y social. Esta Declaraci3n ha sido revisada y actualizada por las Asambleas M3dicas Mundiales 29a., (Tokio, Octubre de 1975), 35a. (Venecia, Octubre de 1983) y 41a. (Hong Kong, Setiembre de 1989).

DENOMINACI3N COMUN INTERNACIONAL PARA SUSTANCIAS FARMAC3UTICAS**DCI**

Nombre com3n para los principios activos, recomendado por la Organizaci3n Mundial de la Salud, con el objeto de lograr una identificaci3n internacional. Las denominaciones empleadas, se presentan en lat3n, espa3ol, franc3s, ingl3s y ruso.

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

DISEÑO EXPERIMENTAL

Es la forma en que se fija, sobre bases estadísticas, las relaciones entre individuos, los estímulos, las respuestas y cualquiera otra variable que se tenga en cuenta para proceder a la verificación experimental de la hipótesis.

DOCUMENTACIÓN

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 ética, del comité de docencia e investigación, etc.), curriculum 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.

DOSIFICACIÓN

Posología

Describe la dosis de un medicamento, los intervalos entre las administraciones y la duración del tratamiento. No debe confundirse con el término Dosis.

DOSIS

Cantidad de principio activo que se administra en una sola vez.

DOSIS TÓXICA

Cantidad de principio activo que produce un efecto tóxico (funcional o estructural), tanto en animales como en seres humanos.

E

ECUACIÓN BENEFICIO / RIESGO

Es la proporción entre los beneficios y los riesgos que presenta el empleo de un medicamento y/o especialidad medicinal. Es útil para expresar una apreciación sobre la utilidad de un medicamento y/o especialidad medicinal en la práctica médica, basada en datos de eficacia y seguridad, así como en consideraciones de su posible empleo abusivo, la gravedad y pronóstico de la enfermedad o condición patológica, etc.

El concepto puede aplicarse a un solo medicamento y/o especialidad medicinal o para comparar dos o más medicamentos y/o especialidades medicinales.

EFFECTIVIDAD

Es la capacidad de un medicamento y/o especialidad medicinal para evitar y/o retardar la evolución o complicaciones de una enfermedad o estado patológico, así como mejorar la supervivencia y calidad de vida. Surge de la utilización terapéutica adecuada a través del tiempo.

EFEECTO NOCEBO

Efecto/s indeseable/s determinado/s por la utilización de placebo.

EFEECTO PLACEBO

Efecto clínico beneficioso o adverso (efecto nocebo) que se produce como resultado de una intervención médica, incluyendo la administración de un placebo. En algunas circunstancias puede representar del 30 al 60% del efecto usualmente obtenido luego de la administración de un medicamento o especialidad medicinal que posee actividad farmacológica o después de cualquier otra intervención apropiada.

EFICACIA

Es la capacidad de un medicamento y/o especialidad medicinal para corregir una alteración fisiopatológica o disminuir/eliminar una determinada signo/sintomatología. La eficacia surge de los resultados del estudio clínico controlado.

ENSAYO CLÍNICO

Ver: ESTUDIO CLÍNICO.

EQUIVALENTES FARMACÉUTICOS

Medicamentos que contienen cantidades idénticas de iguales principios activos, por ejemplo la misma sal o éster, en idénticas formas farmacéuticas, pero que no necesariamente contienen los mismos excipientes. En consecuencia, dos equivalentes farmacéuticos pueden mostrar diferentes biodisponibilidad y actividades farmacológicas.

ESPECIALIDAD MEDICINAL O FARMACÉUTICA

Todo medicamento, designado por un nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida, declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y de acción terapéutica comprobable.

ESPECIFICIDAD

Es la capacidad de una prueba de producir resultados negativos en personas que no padecen la enfermedad (Verdaderos negativos)

ESTABLECIMIENTO DE SALUD AUTORIZADO

Entidad sanitaria, pública o privada que reúne las condiciones humanas y materiales que garantizan el rigor y la calidad científicos exigidos.

ESTUDIO CLÍNICO

Es un estudio sistemático, siguiendo en un todo las pautas del método científico en seres humanos voluntarios, sanos o enfermos realizado con medicamentos y/o especialidades medicinales con el objeto de descubrir o verificar los efectos y/o identificar reacciones adversas del producto en investigación y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los principios activos con el objeto de establecer su eficacia y seguridad.

Los estudios clínicos son clasificados en Fases I, II, III y IV, como sintéticamente se expresa a continuación:

1.- Fase I

Es el primer estudio en seres humanos de un nuevo principio activo o nueva formulación, llevado a cabo generalmente en personas voluntarias. Estos estudios se proponen establecer una evaluación preliminar de la seguridad y del perfil farmacocinético, y cuando sea posible, un perfil farmacodinámico. Salvo excepciones debidamente fundamentadas, se llevan a cabo en pequeños grupos de personas voluntarias sanas.

2.- Fase II

Estudio Terapéutico Piloto

Los objetivos del Estudio Terapéutico Piloto son demostrar la actividad y establecer la seguridad a corto plazo del principio activo en pacientes afectados de una determinada enfermedad o condición patológica. Los estudios se realizan en un número limitado (pequeño) de personas y frecuentemente, son seguidos de un estudio comparativo.

En esta fase también se determinan los rangos de dosis apropiados y los regímenes de administración. De ser posible, también, se establecen las relaciones dosis-respuesta, con el objeto de obtener sólidos antecedentes para el diseño estudios terapéuticos ampliados (Fase III).

3.- Fase III

Estudio Terapéutico Ampliado

Son estudios realizados en grandes y variados grupos de pacientes, con el objeto de determinar:

3.1. El Balance Riesgo/Beneficio a corto y largo plazo de la/s formulación/es del principio activo.

3.2. De manera global (general) el valor terapéutico relativo.

Se exploran en esta fase el tipo y perfil de las reacciones adversas más frecuentes, así como características especiales del medicamento y/o especialidad medicinal (por ejemplo interacciones clínicamente relevantes, principales factores modificatorios del efecto, tales como la edad, etc.).

El diseño de los estudios será preferentemente aleatorizado y doble ciego, pero también son aceptables otros diseños, por ejemplo los de seguridad a largo plazo. Generalmente estos estudios se realizan teniendo en cuenta las que serán las condiciones normales de utilización del medicamento y/o especialidad medicinal.

4.- Fase IV

Estudios Pos comercialización

Son estudios llevados a cabo luego de comercializado el medicamento y/o especialidad medicinal.

Estos estudios son ejecutados de acuerdo a sobre la base de las características con que fue autorizado el medicamento y/o especialidad medicinal. Generalmente son **Estudios de Vigilancia Postcomercialización**, para establecer el valor terapéutico, la aparición de nuevas reacciones adversas y/o confirmación de la frecuencia de aparición de las ya conocidas y las estrategias de tratamiento. En los estudios de Fase IV, se deben seguir las mismas pautas éticas y científicas aplicadas a los estudios de fases anteriores.

Luego que un medicamento y/o especialidad medicinal ha sido comercializado, los estudios clínicos diseñados para explorar nuevas indicaciones, nuevos métodos de administración, o nuevas combinaciones (asociaciones), etc., son considerados como estudios de nuevo medicamento y/o especialidad medicinal.

En esta fase se llevan a cabo también los estudios específicos de Farmacoepidemiología, Farmacovigilancia y Bioequivalencia.

ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO

Estudio clínico en el curso del cual se compara el resultado terapéutico de un tratamiento con respecto a un tratamiento de referencia o a un placebo. Un estudio de este tipo comprende el empleo de un grupo control.

ESTUDIO CLÍNICO CRUZADO

Diseño experimental empleado en la evaluación de dos o más tratamientos, en el cual todas las personas reciben, en forma consecutiva, cada uno de los tratamientos.

ESTUDIO CLÍNICO MULTICÉNTRICO

Estudio clínico conducido de acuerdo con un protocolo único en varios centros de investigación y por lo tanto, realizado por más de un investigador principal, pero siguiendo los mismos procedimientos.

ESTUDIO POSTCOMERCIALIZACIÓN

Ver: ESTUDIO CLÍNICO (FASE IV).

ESTUDIO PRECLÍNICO

Farmacología Preclínica; Fase 0

En el desarrollo de un medicamento, 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.

ESTUDIO TERAPÉUTICO AMPLIADO

Ver: ESTUDIO CLÍNICO (FASE III).

ESTUDIO TERAPÉUTICO PILOTO

Ver: ESTUDIO CLÍNICO (FASE II).

ETIQUETA PARA PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN

Etiqueta desarrollada específicamente para productos involucrados en investigación clínica.

Todo medicamento y/o especialidad medicinal sometida a estudio clínico, así como el material empleado como control, deberá estar correctamente etiquetado, resaltando que se trata de “Material para estudio clínico”.

EVENTO ADVERSO

Cualquier manifestación, clínica o biológica no deseada que se presente durante el tratamiento con un medicamento o especialidad medicinal, el cual no tiene necesariamente una relación de causalidad con el tratamiento realizado o con el estudio clínico en ejecución.

EVENTO ADVERSO INESPERADO

Experiencia indeseada no referida (en cuanto a naturaleza, gravedad o frecuencia) en la información para el investigador, en el desarrollo de la investigación o en la bibliografía.

EVENTO ADVERSO SERIO

Es un evento asociado con muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad, o hay amenaza de muerte en relación con un estudio clínico.

EXCRECIÓN

Salida o eliminación del organismo de un principio activo, intacto o de sus metabolitos.

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.

FARMACOCINÉTICA

En general, son todas las modificaciones que un sistema biológico le produce a un principio activo.

Operativamente, es estudio de la cinética (relación cuantitativa entre la variable independiente tiempo y la variable dependiente concentración) de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos (principios activos) y/o sus metabolitos.

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Aplicación de los principios farmacocinéticos a la utilización eficaz y segura de los medicamentos en los seres humanos (sanos o enfermos). Es de trascendental importancia en lo relacionado con la selección y diseño de los regímenes de dosificación.

FARMACOCINÉTICA LINEAL

Farmacocinética de primer orden; Farmacocinética de Orden

1; Farmacocinética proporcional o Farmacocinética dosis independiente

Modelo farmacocinético aplicable cuando la velocidad de pasaje de un compartimiento a otro es proporcional a la concentración en el primer compartimiento (es decir, existe proporcionalidad directa entre la concentración del principio activo y la dosis biodisponible).

FARMACOCINÉTICA NO LINEAL

Farmacocinética de Orden 0; Farmacocinética No Proporcional o Farmacocinética dosis dependiente

Modelo farmacocinético en el que la velocidad de pasaje de un compartimiento a otro no es proporcional a la concentración en el primer compartimiento.

FARMACODINAMIA

Como concepto general, son todas las modificaciones que un principio activo le produce a un sistema biológico.

Desde un punto de vista práctico, estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos y de su/s mecanismo/s de acción. Antigüamente era sinónimo de Farmacología Experimental o Preclínica.

FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

1) En la concepción clásica, estudios tradicional, pero no necesariamente observacionales, a diferencia de los estudios experimentales o ensayos clínicos controlados, de los efectos terapéuticos o adversos de los medicamentos en una población de pacientes o en determinados subgrupos de población. Estos estudios se inician luego de que exista evidencia incontrovertible de la eficacia del medicamento, es decir en la Fase IV de los estudios clínicos y son necesarios, además, para determinar la efectividad del medicamento.

2) También comprende la aplicación de los métodos epidemiológicos para determinar la efectividad y seguridad de los medicamentos.

3) Es actualmente considerada como el estudio del impacto producido por el medicamento en una población determinada, en un momento determinado y en un espacio determinado.

FARMACOVIGILANCIA

Es el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas y efectos terapéuticos no previstos en las etapas anteriores de estudio. El objetivo de la farmacovigilancia es la evaluación permanente de los medicamentos vendidos con o sin receta médica, a través de la identificación y cuantificación del riesgo, empleando técnicas de análisis poblacional con base farmacoepidemiológica.

FASES DE LA FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Ver: ESTUDIO CLÍNICO.

FICHERO PRINCIPAL DEL ESTUDIO CLÍNICO

Fichero que contiene información clínica y demográfica de las personas incluidas en el estudio. Estos ficheros son necesarios para verificar la autenticidad de la información contenida en el formulario de registro clínico individual y, cuando sea necesario, tener la posibilidad de corregir o completar la información, siempre que se respeten las condiciones que reglamentan la consulta y utilización de este tipo de documentos (Ver Confidencialidad).

FINES FARMACOLÓGICOS O FÁRMACOTERAPÉUTICOS

Se aplica a estudios clínicos que tienen por objeto establecer la eficacia/efectividad y/o seguridad de un medicamento, así como también es aplicable a estudios de farmacoepidemiología.

FORMULARIO DE REGISTRO CLÍNICO INDIVIDUAL

Case Report Form; CRF

Es un documento diseñado para recoger información de cada voluntario, sano o enfermo, durante el curso del estudio y que se encuentra definido en el Protocolo autorizado. La información será recogida por procedimientos que garanticen la preservación, retención y recuperación y será fácilmente accesible para verificación, auditoría e inspección.

G

GARANTÍA DE CALIDAD

Sistemas y procesos establecidos para garantizar que el estudio clínico sea realizado y que la información obtenida esté de acuerdo con las Buenas Prácticas de Investigación Clínica, incluyendo procedimientos éticos, informes, antecedentes personales, académicos y de investigación. Es validada a través de un proceso interno de control de calidad y de auditoría durante y después del estudio, y aplicada a los procedimientos del ensayo clínico, así como a todos los datos recogidos.

El personal que lleva a cabo la auditoría para garantizar la calidad, debe ser independiente del grupo investigador.

I

IDENTIFICACIÓN DE PRINCIPIO/S ACTIVO/S

Se trata de uno o más métodos que permiten la identificación química de un principio activo de empleo potencial o real en investigación farmacológica.

INDICACIÓN

Es la aplicación terapéutica de la acción farmacológica mejor conocida. Entiéndese acción farmacológica mejor conocida, aquella que proviene de los resultados obtenidos en ensayo/s clínico/s controlados y/o de bibliografía internacional suficientemente validada (por ejemplo, publicaciones que poseen árbitros independientes).

INDICE TERAPÉUTICO

Índice o número que refleja la seguridad relativa de un medicamento. Generalmente se calcula a partir de la Curva Dosis/Respuesta obtenida en animales de experimentación y se refiere a la relación DL50/DE50, es decir la razón entre la dosis requerida para producir efecto letal en el 50% de la población y la dosis que produce el efecto farmacológico deseado en el 50% y la dosis que produce el efecto farmacológico deseado en el 50% de la población estudiada.

INFORME FINAL

Ver: COMUNICACIÓN FINAL

INFORME PERIÓDICO

Ver COMUNICACIÓN PERIÓDICA

INFORMACIÓN PARA EL INVESTIGADOR

Conjunto de datos para el investigador, consistente en toda la información relevante acerca del/los producto/s en investigación conocidos antes del comienzo de un estudio clínico, incluyendo datos químicos y farmacéuticos; toxicológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos en animales de experimentación y en el hombre y los resultados de los estudios clínicos iniciales. Esta puede ser información adecuada para justificar la naturaleza, escala y duración del estudio propuesto y evaluar la potencial seguridad y necesidad de precauciones especiales. Si se generan nuevos datos, la información original debe ser actualizada.

INSPECCIÓN

Examen oficialmente conducido, realizado por autoridades relevantes, en el sitio de la investigación y/o en el domicilio del patrocinador, para asegurar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica (por ejemplo

revisión de la conducción del estudio, incluyendo calidad, personal involucrado, delegación de autoridad y auditoría).

INSTRUCCIONES PARA EL PERSONAL AUXILIAR

Conjunto de normas escritas en el que se describen las funciones de cada participante de la investigación.

INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

Influencia que tiene un medicamento, alimento u otra sustancia sobre el comportamiento o la eficacia de otro medicamento, cuando ambos son administrados simultáneamente.

Las interacciones pueden ser Farmacodinámicas (Sinergismo, Potenciación, Antagonismo) o Farmacocinéticas (en la absorción, distribución, biotransformación y/o excreción).

INVESTIGADOR

Persona responsable del estudio clínico y de los derechos, salud y bienestar de las personas incorporadas al estudio clínico. El Investigador Principal puede tener cualificación y competencia de acuerdo con las leyes locales y regulaciones, evidenciadas por la información contenida en el Curriculum vitae actualizado y otras acreditaciones.

Los cuidados médicos y dentales y las decisiones siempre deben ser responsabilidad de una persona clínicamente competente y legalmente habilitado para el ejercicio de la medicina y/o la odontología.

INVESTIGADOR INDEPENDIENTE

Investigador que no posee Patrocinante y que asume toda la responsabilidad del estudio clínico.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Investigador que actúa como coordinador para cierto tipo de estudios clínicos, por ejemplo estudios multicéntricos.

M

MANUAL DE PROCEDIMIENTOS

Ver: SISTEMAS OPERATIVOS NORMATIZADOS.

MARGEN DE SEGURIDAD

Indicador farmacodinámico que expresa la diferencia entre la dosis tóxica (por ejemplo DL50) y la dosis efectiva (por ejemplo DE50).

MARGEN TERAPÉUTICO

Es la relación entre la máxima dosis tolerada, o también tóxica, y la dosis terapéutica (Dosis tóxica/Dosis terapéutica). En farmacología clínica se emplea como equivalente de Índice Terapéutico.

MEDICAMENTO

Toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se administra.

META

Es el objetivo cuantificado.

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.

MORBILIDAD

Indicador epidemiológico (también empleado en farmacología experimental) que evalúa enfermedad. Epidemiológicamente se analiza mediante el empleo de indicadores tales como razones, proporciones, tasas, riesgo relativo, odds ratio, exceso de riesgo, etc.

MORTALIDAD

Indicador epidemiológico (también empleado en farmacología experimental) que evalúa muerte. Epidemiológicamente se analiza mediante tasas (crudas o ajustadas).

N

NOMBRE GENÉRICO

Nombre adoptado para distinguir a un principio activo que puede o estar amparado por una marca de fábrica o nombre comercial. En general, aunque no siempre, el nombre genérico se corresponde con la Denominación Común Internacional (DCI).

O

OBJETIVO

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

ORGANIZACIÓN DE CONTRATOS DE INVESTIGACIÓN.

Organización científica (comercial, académica u otra) a la cual el patrocinador puede transferir alguna de sus tareas y obligaciones. Toda transferencia de tareas y obligaciones debe estar expresada por escrito.

ÓRGANO BLANCO

Órgano diana; Órgano objetivo

Término que describe el órgano sobre el que actúa un principio activo.

P

PATROCINANTE

Persona individual, grupo de personas, empresa, institución u organización que asume la responsabilidad de la iniciación, mantenimiento y/o 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 CLÍNICO

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 producto en investigación.
- 3.- Una persona (usualmente un paciente) cuya condición es relevante para el empleo del producto en investigación.

Estas personas participan del estudio clínico ya sea como receptores del producto en investigación o como controles.

PLACEBO

Es una sustancia inerte, como por ejemplo la lactosa, que se emplea como sustituto de un supuesto medicamento. Aún cuando el placebo no posea actividad

farmacológica, puede, sin embargo, producir una respuesta biológica en razón de los efectos de sugestión asociados a su administración.

La utilización del placebo en los estudios clínicos debe estar ética y científicamente fundamentada.

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 y se medirán las respuestas.
- g) La forma y la intensidad de los estímulos aplicados.
- h) La forma en que se medirán las respuestas y las planillas o formularios en que éstas serán consignadas y ordenadas para tipificarlas y analizarlas.
- i) La forma en que se han asegurado los requisitos éticos y legales.

POBLACIÓN DE RIESGO

Conjunto de personas con una determinada característica (biológica, psíquica o social) que se estima que posee mayor probabilidad de padecer una condición no deseada determinada por un medicamento.

PODER DE UNA PRUEBA ESTADÍSTICA

1-Beta

Capacidad de una prueba estadística para detectar diferencias significativas.

Corresponde a 1-beta, donde beta es la probabilidad de cometer Error Beta o de Tipo II. El mínimo valor aceptado es 0,80.

POSOLOGÍA

Ver DOSIFICACIÓN.

POTENCIA FARMACOLÓGICA

Es la relación entre respuesta farmacológica e intensidad del estímulo (Respuesta farmacológica/Intensidad del estímulo=Respuesta farmacológica/Dosis o Concentración).

PRECISIÓN

Es la concordancia entre los resultados obtenidos en una determinación analítica, utilizando repetidamente un procedimiento experimental, bajo condiciones establecidas.

Estas últimas se definen específicamente en el caso de repetitibilidad y reproducibilidad.

PROBABILIDAD

Relación existente entre el número de casos “favorables” (con una determinada característica y casos “posibles” (Casos favorables + Casos posibles; Probabilidad=Casos favorables/Casos posibles), la probabilidad toma valores entre 0 y 1.

PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS NORMATIZADOS

Manual de procedimientos. Standard Operanting Procedures; SOP.

Instrucciones normatizadas, detalladas y escritas para la realización de un estudio clínico. Estos procedimientos proveen un sistema de ideas que permiten la eficiente implementación y cumplimiento de todas las funciones y actividades para un estudio clínico particular.

PRODUCTO DE COMPARACIÓN

Medicamento o especialidad medicinal (incluyendo forma/s farmacéutica/s empleada como placebo), utilizadas como referencia en un estudio clínico.

PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

Medicamento o especialidad medicinal o placebo ensayado o utilizado como referencia en un estudio clínico.

PRODUCTO FARMACÉUTICO

Toda sustancia o combinación de sustancias que posee propósitos terapéuticos, profilácticos o diagnósticos, o se emplea para modificar funciones fisiológicas, que se presenta en forma de dosificación adecuada para su administración al ser humano.

PRODUCTO FARMACÉUTICO SIMILAR

Es aquél que contiene el (los) mismo (s) principio (s) activo (s), en idéntica concentración, la misma forma farmacéutica o su alternativa, la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica, la misma posología, y que es equivalente al producto **considerado** de referencia, pudiendo diferir en características tales como: tamaño y forma, excipientes, período de vida útil, envase primario.

PROGRAMA

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

PROTOCOLO

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.

PSICOFÁRMACO

1) Principio activo con acción farmacológica sobre los procesos mentales y que modifica la actividad psíquica.

2) En general, término aplicable a cualquier sustancia que afecta la mente.

Específicamente se refiere a cualquier medicamento utilizado para el tratamiento de desórdenes o enfermedades mentales.

PSICOTRÓPICO

Ver PSICOFÁRMACO

R

RANGO DE DOSIS

Cantidad de medicamento (por ejemplo en mg) que se encuentra entre la mínima dosis efectiva y la máxima dosis efectiva y no tóxica.

REACCIÓN ADVERSA

Es cualquier manifestación nociva, clínica y/o biológica imputable (de acuerdo a criterios establecidos de imputabilidad), a un medicamento y/o especialidad medicinal, que ocurre a la/s dosis habitualmente utilizada/s en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de funciones fisiológicas. En los estudios clínicos, las alteraciones causadas por sobredosis, abuso/dependencia e interacciones con cualquier otro principio activo, medicamento, especialidad medicinal, alimento, etc., se deberá considerar reacción adversa.

REACCIÓN ADVERSA GRAVE

Ver EVENTO ADVERSO SERIO.

REPETITIBILIDAD

Condiciones en las que los resultados o valores observados en las pruebas analíticas se obtienen utilizando el mismo método analítico aplicado al mismo material de análisis, en el mismo laboratorio, por el mismo operador, utilizando el mismo equipamiento, dentro del más corto espacio de tiempo.

REPRODUCIBILIDAD

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

RESULTADOS

Información obtenida luego de haber finalizado el estudio y que debe ser analizada estadísticamente y comparada con otra información propia o ajena.

Generalmente los resultados dan origen a nuevas hipótesis.

RIESGO EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Es la probabilidad que una persona sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía de un estudio clínico.

A los efectos de la presente norma, se consideran las siguientes categorías:

CATEGORÍA I (INVESTIGACIÓN SIN RIESGO): Comprende los estudios que utilizan técnicas observacionales, con las que no se realiza ninguna intervención o modificación intencional en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan en el estudio. Por ejemplo encuestas, cuestionarios, entrevistas, revisión de historias clínicas u otros documentos, que no invadan la intimidad de la persona.

CATEGORÍA II (INVESTIGACIÓN CON RIESGO MÍNIMO):

Comprende estudios o el registro de datos por medio de procedimientos diagnósticos de rutina (físicos o psicológicos). Por ejemplo, electrocardiograma, audiometría, termografía, tomografía, ultrasonografía, extracción dentaria (cuando está indicada), extracción de sangre con frecuencia máxima de dos (2) veces por semana, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas individuales o grupales con las cuales no se manipula la conducta de la/s persona/s, utilización de medicamentos o especialidades medicinales autorizadas, de empleo común y amplio margen terapéutico (utilizados para indicaciones, dosis y vías de administración establecidas).

CATEGORÍA III (INVESTIGACIÓN CON RIESGO MAYOR): Comprende a los estudios clínicos en los que las probabilidades de afectar a una persona son significativas. Por ejemplo, estudios que se realizan con medicamentos y/o

especialidades medicinales nuevas, nuevos dispositivos, procedimientos invasivos (punción lumbar, cateterismo) o utilización de placebo.

S

SEGURO DE CALIDAD DEL ESTUDIO CLÍNICO

Sistema, procesamiento y procedimientos de control de calidad que se han establecido para asegurar que el estudio clínico sea realizado y los datos sean generados cumpliendo las Buenas Prácticas de Investigación Clínica. Incluye procedimientos de seguimiento aplicables a conductas éticas y profesionales, Procedimientos Operativos, comunicaciones y calificación profesional y/o personal.

SENSIBILIDAD

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

SESGO

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

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

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

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

SIMILAR:

Ver producto farmacéutico similar.

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.

TRATAMIENTO PERMITIDO

Cualquier tratamiento suministrado a los pacientes incorporados al estudio para el alivio de los síntomas causados por la enfermedad investigada en el estudio clínico.

Este tipo de tratamiento frecuentemente se emplea para el alivio del dolor en los estudios controlados con placebo.

U

UNIDAD DE MEDIDA

Expresa el concepto homogéneo en que se señalan las cuantificaciones en la programación.

Se cuantifica con el objeto de controlar y evaluar el programa y sus partes componentes

V

VALIDACIÓN

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

VENTANA TERAPÉUTICA

Cociente entre la Concentración Máxima Efectiva (No tóxica) y la Concentración Mínima Efectiva. Se estima que debe realizarse el seguimiento de dosificación de los pacientes que reciben principios activos con una Ventana Terapéutica igual o menor que 2 (dos).

VERDADERO NEGATIVO

Ver ESPECIFICIDAD.

VERDADERO POSITIVO

Ver SENSIBILIDAD.

VERIFICACIÓN (VALIDACIÓN) DE DATOS

Procedimientos llevados a cabo para asegurar que los datos contenidos en el informe final son iguales a las observaciones originales. Estos procedimientos pueden aplicarse a los datos originales, copias electrónicas, análisis estadísticos y tablas.

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. N° de pacientes entrevistados
- b. N° de pacientes ingresados
- c. N° 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.

ANEXO IV

GUÍA DE TRÁMITE PARA ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

A.N.M.A.T

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA
REALIZACION DE ENSAYOS CLINICOS EN EL PAIS

ECLIN

1.0.1

Solicitud para la realización de ensayos clínicos en el país.

DISPOSICION N°: 5330 / 97

PATROCINANTE:

TITULO DEL PROTOCOLO:

FASE 1: _____

BIOEQUIVALENCIA:

SI

NO

FASE 2: _____

FASE 3: _____

FASE 4: _____

BIOEQUIVALENCIA

SI

NO

ESTUDIOS CON PSICOFARMACOS:

SI

NO

Solicitud de autorización para Importar Drogas o Formas

Farmacéuticas para el uso exclusivo en el estudio clínico:

SI

NO

Drogas

Cantidad

Forma Farmacéutica

Ppio. activo y concentración

Cantidad

Solicitud de autorización para importar o exportar material biológico, cumpliendo con las normas

IATA:

Importar: SI

NO

Exportar: SI

NO

IMPORTAR

EXPORTAR

A.N.M.A.T

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA
REALIZACION DE ENSAYOS CLINICOS EN EL PAIS

ECLIN

1.0.1

Solicitud de Importación de la siguiente Documentación (Historias Clínicas, etc.):

Solicitud de importación de los siguientes Dispositivos Médicos para el uso exclusivo del ensayo clínico.

De los Centros donde se realizará el estudio:

Nombre o Razón Social:

Calle y Número:

Localidad:

Código Postal

Provincia

Teléfono:

Fax:

E-mail

Investigador Principal:

Apellido y Nombre:

Matrícula Profesional

E-mail

A.N.M.A.T

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA
REALIZACION DE ENSAYOS CLINICOS EN EL PAIS

ECLIN

1.0.1

Nombre o Razón Social:

Domicilio Legal:

Calle y Número:

Localidad:

Código Postal

Provincia

Teléfono:

Fax:

e-mail

Investigador Principal:

Apellido y Nombre:

Matrícula Profesional

E-mail

A.N.M.A.T

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA
REALIZACION DE ENSAYOS CLINICOS EN EL PAIS

ECLIN

1.0.1

Nombre o Razón Social:

Domicilio Legal:

Calle y Número:

Localidad:

Código Postal

Provincia

Teléfono:

Fax:

E-mail

Investigador Principal:

Apellido y Nombre:

Matrícula Profesional

E-mail

A.N.M.A.T

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA
REALIZACION DE ENSAYOS CLINICOS EN EL PAIS

ECLIN

1.0.1

RESERVADO

A. N. M. A. T.

INDICE DE LA PRESENTACION

INFORMACION – DOCUMENTO

DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO

Página 1

1.

DEL SOLICITANTE (PATROCINANTE)

1.1

Nombre o Razón Social.

2.

INFORMACION BASICA

2.1

De la Droga

2.2

De la Forma Farmacéutica

3.

AUDITORIAS INDEPENDIENTES

DOCUMENTACION REQUERIDA

1.

COMPROBANTE DE PAGO DEL ARANCEL CORRESPONDIENTE AL TIPO DE TRAMITE N°101

2.

DOCUMENTACION GENERAL

9

Curriculum Vitae del Investigador principal de cada centro

2.2.

Consentimiento firmado por el Investigador Principal del Estudio y de los Profesionales que participarán del mismo, de cada centro (documento original o fotocopia autenticada)

2.3.

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)

2.4.

Autorización del Comité de Docencia e Investigación del Centro donde se realizará el Estudio (documentación original o fotocopia autenticada)

2.5.

Autorización del Comité de Etica Independiente (documentación original o fotocopia autenticada)

2.6.

Fotocopia de la Declaración de Helsinki.

3.

DE LOS REQUERIMIENTOS ETICOS

3.1.

Modelo de Consentimiento informado.

3.2.

Copia del aviso utilizado en medios de comunicación para reclutar sujetos.

A.N.M.A.T

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA
REALIZACION DE ENSAYOS CLINICOS EN EL PAIS

ECLIN

1.0.1

RESERVADO

A.N.M.A.T.

INDICE DE LA PRESENTACION

TEMA – DOCUMENTO

4.

INFORMACION PRE-CLINICA (de acuerdo con lo establecido en la Disposición N° **5330/97**).

5.

INFORMACION CLINICA

5.1

Información clínica obtenida en fase/s anterior/es (I, II, III)

5.2.

Protocolo (en español, de acuerdo con lo reglamentado en la Disposición **5330/97**)

6.

ESTUDIOS CON PSICOFARMACOS.

6.1

Declaración Jurada de la Dirección Técnica del Laboratorio Patrocinante, detallando qué lote/s de producción se utilizará/n.

6.2

Declaración Jurada firmada por cada uno de los médicos participantes, por la cual se hacen responsables de la correcta distribución del psicofármaco.

A.N.M.A.T

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA
REALIZACION DE ENSAYOS CLINICOS EN EL PAIS

ECLIN

1.0.1

1.

DEL SOLICITANTE (PATROCINANTE)

1.1. Nombre o Razón Social:

1.2. Carácter (Laboratorio de especialidades medicinales, representante de una empresa extranjera otro, (especificar):

1.3. Domicilio Legal:

Calle y Número:

Localidad:

Código

Postal:

Provincia:

Teléfono:

Fax:

1.4. Dirección Técnica (de corresponder):

1.4.1. Apellido y Nombre:

1.4.2. Matrícula Profesional:

1.5. Director Médico:

1.5.1. Apellido y Nombre:

1.5.2. Matrícula Profesional:

1.6. Representante Legal o Apoderado, (firmante de la solicitud):

1.6.1. Apellido y Nombre:

1.6.2. Documento de Identidad: Tipo y Número

A.N.M.A.T

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA
REALIZACION DE ENSAYOS CLINICOS EN EL PAIS

ECLIN

1.0.1

2.

INFORMACION BASICA

2.1. De la droga

2.1.1. Nombre genérico o DCI:

2.1.2. Clasificación ATC:

2.1.3. Clasificación CAS (Chemical Abstract Service):

2.1.4. Propiedades físicoquímicas:

2.1.4.1. Origen (biológico, sintético, biotecnológico, etc.):

2.1.4.2. Peso Molecular:

2.1.4.3. pKa:

2.1.4.4. Solubilidad:

2.1.4.5. Coeficiente de Partición

2.1.4.6. Otras características (especificar):

2.2. De la/s forma/s Farmacéutica/s a estudiar

2.2.1. Formas Farmacéuticas:

2.2.2. Fórmula/s cualicuantitativa/s, incluyendo excipientes

Principios Activos

Excipientes: (sólo Cualitativo)

A.N.M.A.T

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA
REALIZACION DE ENSAYOS CLINICOS EN EL PAIS

ECLIN

1.0.1

3.

AUDITORIAS INDEPENDIENTES

3.1. Nombre o Razón Social:

3.2. Domicilio Legal

Calle y Número:

Localidad:

Código Postal:

Provincia:

Teléfono:

Fax

e-mail:

3.3. Datos del monitor del estudio:

3.4. Apellido y Nombre:

3.5. Documento de Identidad, tipo y N°: