

MERCOSUR/LIV SGT N°11 /P. RES. N° 05/21

MERCOSUR/SGT-11/P. Res. ___ / 2021

REGLAMENTO TÉCNICO MERCOSUR SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS MÉDICOS (DEROGACIÓN DE LA RES. GMC N° 129/96)

VISTO El Tratado de Asunción, el Protocolo de Ouro Preto, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (UNESCO, 2005) y la Declaración de Helsinki de la AMM, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013.

CONSIDERANDO:

Que el progreso de la ciencia está basado en la investigación, incluyendo la investigación clínica con seres humanos, siendo necesario salvaguardar la dignidad y los derechos humanos de las personas sometidas a tales estudios.

Que el principal propósito de la investigación con seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades, con el objetivo de mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas.

Que los ensayos clínicos deben estar guiados por principios éticos y deben realizarse tanto en sus aspectos científicos como técnicos y jurídicos, sobre la base de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud - OMS y la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO).

Que el "Documento de las Américas" de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), lo "Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice – ISO 14155" y lo "Guideline for Good Clinical Practice – ICH E6" de la "International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)" ofrecen directrices para Buenas Prácticas Clínicas. Así como el Reglamento (UE) N° 536/2014 y otros documentos internacionales Parlamento Europeo y del Consejo, que proporciona orientaciones sobre las condiciones éticas de relevancia y para la protección adecuada de los individuos y grupos implicados en un ensayo clínico.

Que las autoridades sanitarias desempeñan un papel relevante en la verificación de la adecuada conducción de ensayos clínicos con medicamentos y productos médicos.

**EL GRUPO MERCADO COMÚN
RESUELVE:**

Art. 1° - Aprobar el documento "Ensayos clínicos con medicamentos y productos médicos en el MERCOSUR", que cuenta como Anexo y forma parte de la presente Resolución.

Art. 2 ° - Derogar la Resolución GMC N° 129/96 "REGLAMENTO TÉCNICO SOBRE LA VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA".

Art. 3° - Esta resolución no sustituye a las disposiciones de la legislación interna de cada Estado Parte, así como las directrices contenidas en los documentos aplicables a los aspectos específicos no cubiertos por éste o que proporcionan a los participantes de investigación mayor protección, consistente con el objetivo del presente documento.

Art. 4° - Esta norma regula los ensayos clínicos utilizando medicamentos y productos médicos en el MERCOSUR, sin perjuicio de la aplicación de las legislaciones de los Estados Partes para adecuarse a las características específicas de este tipo de productos para la salud.

Art. 5° - Los Estados Partes indicarán, en el ámbito del SGT N ° 11, los órganos nacionales competentes para la aplicación de la presente Resolución.

Art. 6° - Los principios y las directrices de buenas prácticas clínicas de la ICH E6 para medicamentos y la ISO 14155 para dispositivos médicos son reconocidos y adoptados por este Reglamento Técnico.

Art. 7° - Esta Resolución deberá ser incorporada al ordenamiento jurídico de los Estados Partes antes del xx/xx/xxxx

LV SGT N° 11/COPROSAL – Montevideo, xx/xx/21.

ANEXO

REGLAMENTO TÉCNICO MERCOSUR SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS MÉDICOS

1. FINALIDAD

Esta resolución fue elaborada a fin de actualizar el marco normativo para la armonización de los ensayos clínicos, aplicables en los Estados Partes del MERCOSUR, a la luz de las orientaciones y documentos de referencia sobre la investigación en seres humanos que tienen aceptación internacional.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Este documento se aplica a los ensayos clínicos con medicamentos y productos médicos. Se entiende por ensayo clínico cualquier investigación que se realice con seres humanos para verificar la seguridad y/o eficacia de medicamentos y productos médicos. Su intención incluye, pero no se limita, a descubrir o verificar efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico y/o farmacocinético de producto/s de investigación, y/o identificar cualquier reacción adversa al producto/s de investigación para estudiar su efecto, absorción, distribución, metabolismo y excreción.

3. RESPONSABILIDADES DE LAS AUTORIDADES SANITARIAS

3.1 Las autoridades sanitarias, a fin de evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y asegurar la protección de la dignidad y derechos humanos de los participantes, deben verificar si los investigadores y patrocinadores han procedido al adecuado cumplimiento de sus responsabilidades y obligaciones legales en la conducción de ensayos clínicos con medicamentos y productos médicos con fines registrales o con fines de modificación de uso.

3.2 A tal fin, según el criterio de cada Estado Parte, este trabajo podrá incluir el análisis de los documentos considerados esenciales en el universo de las investigaciones clínicas, tales como EL PLAN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA, EL PROTOCOLO CLÍNICO, EL MANUAL DEL INVESTIGADOR Y EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

3.3 Así como inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas y verificaciones documentales en la/s institución/es de salud autorizadas o cualquier otro establecimiento donde la documentación relacionada con las actividades de investigación sea elaborada y/o archivada.

3.4 Es responsabilidad mínima de las autoridades sanitarias:

- a. Autorizar, rechazar o requerir cambios en las solicitudes de ensayos clínicos.
- b. Realizar evaluación de procesos y solicitudes relacionados con los ensayos clínicos de medicamentos y productos médicos.
- c. Realizar inspecciones para comprobar el cumplimiento de buenas prácticas clínicas y los términos y condiciones de la autorización otorgada por la autoridad competente.
- d. Prestar asistencia técnica frente a las irregularidades, denuncias, o asuntos relacionados a la seguridad y la eficacia de los ensayos clínicos de medicamentos y productos médicos.
- e. Adoptar, ante la verificación de un posible riesgo para la salud de los participantes, las medidas preventivas, acciones y, en su caso, sanciones previstas en la legislación nacional del Estado Parte.
- f. De acuerdo con cada Estado Parte requerir, el dictamen y la aprobación detallada del estudio, previo al inicio del ensayo clínico, por un comité de ética independiente, que esté en conformidad y acreditado, cumpliendo con las normas establecidas en documentos de referencia éticos internacionales.
- g. Garantizar la privacidad y la confidencialidad de los datos personales de los participantes.

4. RESPONSABILIDADES DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

- 4.1. Proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los participantes del ensayo, prestando atención especial a los ensayos que pueden incluir participantes vulnerables.
- 4.2. Evaluar y aprobar el estudio clínico antes del inicio del estudio.

5. REQUISITOS PARA INVESTIGADORES

5.1 Calificaciones y Acuerdos del Investigador

5.1.1 El/los investigador/es debe/n ser calificado/s por medio de educación, entrenamiento y experiencia para asumir la responsabilidad para la conducción apropiada del estudio, debe/n tener todas las calificaciones especificadas por las exigencias reguladoras aplicables y debe/n proporcionar pruebas de tales calificaciones con un curriculum vitae actualizado y/u otra documentación relevante solicitada por el patrocinador, el/los Comité/s de Ética, y/o la/s autoridad/es sanitaria/s.

5.1.2 El investigador debe tener total familiaridad con el uso apropiado del/los producto/s de investigación, tal como se describe en el protocolo, en el manual del investigador, en la información del producto y en otra fuente relevante de información otorgada por el patrocinador.

5.1.3 El investigador debe conocer las Buenas Prácticas Clínicas, así como los requisitos reguladores aplicables en cada Estado Parte adecuando su conducta en consecuencia de éstos para cumplirlos.

5.1.4 El investigador, así como la institución y el patrocinador deben permitir la supervisión e inspección de sus actividades.

5.1.5 El investigador debe mantener una lista de personas adecuadamente calificadas para las que haya delegado tareas significativas referentes al ensayo clínico. La información detallada sobre los nombres de las personas, funciones y tareas específicas que se han delegado debe documentarse antes del inicio del estudio y deben mantenerse actualizadas durante el estudio. El investigador sólo puede delegar tareas/actividades, pero no responsabilidades; y, ocasionalmente, cuando iniciara o condujera el estudio sin un patrocinador, el investigador también puede ser responsable como patrocinador.

5.2 Recursos apropiados

5.2.1 El investigador debe poder demostrar el potencial para reclutar el número requerido de participantes adecuados durante el período de reclutamiento establecido.

5.2.2 El investigador debe tener tiempo suficiente para conducir apropiadamente y completar el ensayo clínico dentro del período acordado.

5.2.3 El investigador debe tener disponible un número adecuado de personal calificado e instalaciones adecuadas para la duración prevista del estudio clínico y para conducirlo de forma apropiada y segura. La información detallada sobre los nombres de las personas, las funciones y las calificaciones, así como la información sobre las instalaciones deben documentarse.

5.2.4 El investigador debe asegurar que todas las personas del equipo de investigación estén debidamente informadas sobre el protocolo, el/los producto/s de la investigación y sus tareas, así como sus funciones relativas al ensayo.

5.2.5 El entrenamiento de los integrantes del equipo de investigación debe documentarse, incluyendo: los nombres de las personas entrenadas del equipo, quien realiza el entrenamiento, los procedimientos y las fechas.

5.2.6 El investigador es responsable de supervisar a cualquier individuo o parte en quien el investigador delegue deberes y funciones relacionadas con el ensayo clínico que se desempeñen en el sitio de investigación.

5.2.7 Si el investigador / institución contrata los servicios de cualquier individuo o parte para realizar deberes y funciones relacionados con el ensayo clínico, el investigador / institución se asegurará de que ese individuo o parte esté calificado para realizar esos deberes y funciones relacionados con el ensayo clínico,

debiendo implementar procedimientos para asegurar la integridad de los deberes y funciones desempeñadas y relacionadas con la prueba y todos los datos generados.

5.3 Consentimiento Informado

El investigador es responsable de obtener el consentimiento informado de acuerdo con la legislación del Estado Parte y de conformidad con las normas éticas aplicadas a la investigación en seres humanos de reconocido valor internacional.

5.4 Atención Médica a los participantes de la investigación

5.4.1 Un médico (o dentista, según sea el caso) calificado, que sea un investigador o subinvestigador del ensayo clínico, debe poseer autonomía científica y ser responsable de todas las decisiones médicas (u odontológicas) relativas al ensayo clínico.

5.4.2 Durante y después de la participación de un participante en una investigación, el investigador / la institución, debe asegurar que se le preste atención médica adecuada si ocurriera cualquier daño y/o evento adverso incluyendo valores de laboratorio clínicamente significativos, relacionados al estudio. Esta atención médica será gratuita para el participante del estudio. Estas obligaciones son de responsabilidad conjunta con el patrocinador. El investigador / la institución debe informar al participante cuando sea necesaria atención médica para enfermedad/s intercurrente/s, de las cuales el investigador sea consciente. El investigador / la institución debe encaminar al paciente en aquellos casos en que se realice un diagnóstico sospechoso de una enfermedad no relacionada al objetivo de la investigación.

5.4.3 Se recomienda que el investigador informe al médico de referencia del participante sobre la participación del mismo en la investigación, siempre y cuando lo tenga y el participante esté de acuerdo.

5.4.4 Aunque un participante no está obligado a proporcionar su/s motivo/s para retirarse prematuramente de un ensayo clínico, el investigador debe hacer un esfuerzo razonable para averiguar dicho/s motivo/s, mientras respete plenamente los derechos del participante.

5.4.5 Antes del ensayo clínico, los patrocinadores, investigadores y Estados Partes que acogen el estudio clínico deben prever el acceso post-estudio para todos los participantes que, una vez concluido el ensayo clínico, requieran una intervención que se haya identificado como beneficiosa, con el alcance y las modalidades previstas en la legislación de cada Estado Parte. Esta información también debe proporcionarse a los participantes durante el proceso de consentimiento informado. La autoridad sanitaria debe considerar que durante el curso de ese tratamiento se utilizarán productos que aún no se aprueban oficialmente como productos de uso medicinal.

5.5 Cumplimiento del protocolo

5.5.1 El investigador / la institución debe llevar el ensayo clínico en cumplimiento del protocolo acordado por el patrocinador y aprobado por el Comité de Ética. En caso de ser requerido, de acuerdo con cada Estado Parte, también deberá ser aprobado por la autoridad sanitaria competente.

5.5.2 El investigador / la institución y el patrocinador deben firmar el protocolo, o un contrato alternativo, para confirmar su acuerdo.

5.5.3 El investigador/ la institución no debe realizar desviación y/o alteración del protocolo sin el acuerdo del patrocinador, aprobación del Comité de Ética y de la autoridad sanitaria, cuando aplique, y excepto cuando sea necesario eliminar un riesgo inmediato a los participantes de la investigación, o cuando la/s alteración/s implique/n solamente aspectos logísticos o administrativos del estudio clínico.

5.5.4 El investigador/ la institución, o persona designada por el investigador, debe documentar y justificar cualquier desviación del protocolo aprobado, en el menor plazo posible.

5.6 Producto/s de la Investigación

5.6.1 La responsabilidad final por el/los producto/s de la investigación en el/los local/es del ensayo clínico es del investigador y/o la institución donde se realicen los ensayos clínicos, según se estipule y apruebe en el protocolo.

5.6.2 Cuando sea permitido o exigido, el investigador / la institución puede/debe designar algunos o todos los deberes de la contabilidad del producto en investigación en el/los local/es del ensayo clínico a un farmacéutico calificado u otro profesional adecuadamente capacitado que esté bajo la supervisión del investigador / la institución.

5.6.3 El investigador / la institución y/o un farmacéutico u otro individuo apropiado, que sea designado por el investigador / la institución, debe mantener los registros de la entrega del/de los producto/s al lugar del ensayo clínico, el inventario in situ, el uso por cada participante y el retorno al patrocinador o disposición alternativa del/de los producto/s no utilizado/s. Estos registros deben incluir fechas, cantidades, lote / números de serie, fecha de caducidad (si procede) y los números de código único designados a los productos y los participantes de investigación. Los investigadores deben mantener registros que documenten adecuadamente que los participantes reciben las dosis/unidades especificadas por el protocolo y verifiquen que existe una correlación entre todos los productos recibidos del patrocinador.

5.6.4 El/los producto/s de la investigación debe/n almacenarse según la especificación del patrocinador y en consonancia con los requisitos reglamentarios aplicables.

5.6.5 El investigador debe asegurarse de que el/los producto/s de la investigación son utilizado/s de acuerdo con el protocolo aprobado.

5.6.6 El investigador, o una persona designada por el investigador / la institución, debe explicar el uso correcto del/los producto/s de la investigación a cada participante y debe verificar, a intervalos apropiados del ensayo clínico, que cada participante está siguiendo las instrucciones apropiadamente.

5.7 Procedimientos de aleatorización y Quiebre del Cegamiento

El investigador debe seguir los procedimientos de aleatorización del ensayo clínico, y asegurarse que el código se rompa sólo en consonancia con el protocolo. Si el estudio es ciego, el investigador debe documentar prontamente y explicar al patrocinador cualquier quiebre prematuro del cegamiento (por ejemplo, quiebre accidental del cegamiento, quiebre del ciego debido a un evento adverso grave del/ los producto/s de la investigación).

5.8 Registros e Informes

5.8.1 El investigador / la institución debe mantener documentos originales y registros del ensayo clínico adecuados y precisos que incluyan todas las observaciones pertinentes sobre cada participante del ensayo en el sitio del ensayo. Los datos fuente deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos y completos. Los cambios en los datos de origen deben ser rastreables, no deben ocultar los datos originales y deben explicarse si es necesario (por ejemplo, a través de una pista de auditoría).

5.8.2 El investigador y/o el centro de investigación debe asegurar la precisión, la totalidad, la legibilidad y la oportunidad de los datos comunicados al patrocinador, en los Cuadernos de Recogida de Datos (*Case Report Forms* - CRF) y en todos los informes exigidos.

5.8.3 Los datos reportados que se derivan de documentos fuente deben ser consistentes con los documentos fuente o las discrepancias deben ser explicadas.

5.8.4 Cualquier cambio o corrección en los registros e informes debe ser fechado, rubricado y explicado (si es necesario) y no debe obscurecer la entrada original (es decir, debe mantenerse una pista de auditoría, esto se aplica tanto a cambios y correcciones escritas como electrónicas). Los patrocinadores deben proporcionar orientación a los investigadores y/o a los representantes designados de los investigadores sobre cómo hacer tales correcciones. Los patrocinadores deben tener procedimientos por escrito para asegurar que los cambios o correcciones en los CRF propuestos por los representantes designados del

patrocinador sean adecuados, estén documentados y endosados por el investigador. El investigador debe mantener los registros de los cambios y de las correcciones.

5.8.5 El investigador / la institución debe mantener los documentos del estudio de acuerdo con las exigencias de la autoridad sanitaria y otros actores pertinentes, tomando las medidas necesarias para evitar la destrucción accidental o prematura de esos documentos.

5.8.6 Los documentos esenciales deben conservarse hasta por lo menos dos años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización y/o de la discontinuación formal del desarrollo clínico del producto de la investigación. Estos documentos deben conservarse por más tiempo si así lo requiere el protocolo con el patrocinador, la autoridad sanitaria u otro actor pertinente. Será responsabilidad del patrocinador informar al investigador / la institución cuando estos documentos ya no necesiten ser archivados.

5.8.7 Los aspectos financieros del ensayo deben documentarse en un acuerdo entre el patrocinador y el investigador / la institución.

5.8.8 A petición del monitor, auditor, Comité de Ética o autoridad sanitaria, el investigador / la institución debe poner a disposición para acceso directo todos los registros solicitados relativos al ensayo clínico.

5.9 Informes de Progreso

5.9.1 El investigador / la institución debe someter a los actores pertinentes informes escritos de la situación del ensayo clínico según los plazos establecidos por cada Estado Parte en su normativa.

5.9.2 El investigador debe proporcionar informes escritos al patrocinador, al Comité de Ética y, en su caso, a la institución, y de acuerdo con cada Estado Parte de la autoridad sanitaria, sobre cualquier cambio que afecte significativamente a la conducción del ensayo clínico y/o aumente el riesgo a los participantes.

5.10 Informes de Seguridad

5.10.1 Todos los Eventos Adversos Graves (EAGs) deben ser reportados inmediatamente al patrocinador, en un plazo definido por cada Estado Parte y que no supere las 48 horas después de la ocurrencia del evento, excepto los EAGs que el protocolo u otro documento (por ejemplo, el Manual del Investigador) identifica como no necesario informar inmediatamente. Los informes inmediatos deben ser seguidos rápidamente por informes detallados por escrito. Los informes inmediatos y los de seguimiento deben identificar a los participantes por números de códigos únicos designados a los participantes de investigación, en lugar de por los nombres de los participantes, números de identificación personal y/o

direcciones. El investigador también debe cumplir las exigencias regulatorias aplicables relativas al relato de reacciones adversas graves no esperadas a las autoridades sanitarias y Comités de Ética.

5.10.2 Los eventos adversos y/o anormalidades de laboratorio identificadas en el protocolo como críticos a las evaluaciones de seguridad deben ser reportados al patrocinador, de acuerdo con las exigencias de relato y dentro de los periodos de tiempo especificados por el patrocinador en el protocolo.

5.10.3 Para las muertes reportadas, el investigador debe proporcionar cualquier información adicional solicitada por el patrocinador, la autoridad sanitaria y Comités de Ética (por ejemplo, informes de autopsia e informes médicos finales).

5.11 Término Prematuro o Suspensión de un Ensayo Clínico

5.11.1 Si el ensayo clínico es finalizado prematuramente o suspendido por cualquier motivo, el investigador / la institución debe informar inmediatamente a los participantes de la investigación y a la autoridad sanitaria, cuando lo soliciten los requisitos reglamentarios, y debe asegurar junto con el patrocinador una terapia apropiada y acompañamiento a los participantes.

5.11.2 Si el investigador finaliza o suspende un ensayo clínico sin la concordancia previa del patrocinador, el investigador debe informar a la institución, cuando esté dispuesto en las exigencias reguladoras aplicables, y el investigador / la institución debe informar inmediatamente al patrocinador y/o Comité de Ética con una explicación detallada por escrito sobre el término o la suspensión.

5.11.3 Si el patrocinador finaliza o suspende un ensayo clínico, el investigador debe informar inmediatamente a la institución, cuando esté dispuesto en las exigencias reguladoras aplicables, y el investigador / la institución debe informar prontamente al Comité de Ética y proporcionar a éste una explicación detallada por escrito sobre el término o la suspensión. El patrocinador debe prever mecanismos y acciones para que los participantes continúen recibiendo la debida atención, de acuerdo con cada Estado Parte.

5.11.4 Si el Comité de Ética finaliza o suspende su aprobación sobre un ensayo clínico, el investigador debe informar a la institución, siempre y cuando esté dispuesto en las exigencias reguladoras aplicables, y el investigador / institución debe notificar inmediatamente al patrocinador y proporcionar a éste una explicación detallada escrita sobre el término o la suspensión.

5.11.5 La autoridad sanitaria tiene potestad para suspender o cancelar un ensayo clínico al verificar violaciones flagrantes de las Buenas Prácticas Clínicas o si su continuidad compromete la seguridad o el bienestar de los participantes.

5.12 Informe/s final/es

5.12.1 Al concluir el ensayo clínico, el investigador / la institución debe, cuando y como esté dispuesto en las exigencias reguladoras aplicables, proporcionar al patrocinador el informe completo.

5.12.2 El patrocinador deberá presentar ante la autoridad sanitaria y el Comité de Ética, según el plazo establecido por cada Estado Parte, el/los informe/s final/es completado/s y firmado/s por el investigador / la institución.

5.13 Aspectos Financieros

5.13.1 Los investigadores deben declarar la existencia de conflicto de intereses financieros según solicitud del patrocinador, autoridades gubernamentales, editores de revistas científicas y otras instancias pertinentes, de acuerdo con cada Estado Parte. La declaración puede ser exigida antes y después de la investigación e involucra a los cónyuges y a los hijos dependientes de los investigadores.

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

6 REQUISITOS PARA PATROCINADORES

6.1 Gestión de Calidad

El patrocinador debe implementar un sistema para gestionar la calidad durante todas las etapas del proceso de ensayo clínico.

6.2 Garantía de Calidad y Control de Calidad

6.2.1 El patrocinador es responsable de implementar y mantener sistemas de aseguramiento de calidad y control de calidad con procedimientos operativos por escrito para asegurar que los ensayos clínicos se lleven a cabo y los datos se generen, se documenten y se notifiquen en consonancia con el protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reglamentarios aplicables.

6.2.2 El patrocinador es responsable de asegurar el acuerdo con todas las partes involucradas para garantizar el acceso directo a todos los lugares relativos al ensayo clínico, datos/documentos fuente e informes para el seguimiento y la auditoría por parte del patrocinador, así como la inspección por parte de autoridades sanitarias nacionales y extranjeras.

6.2.3. El patrocinador debe asegurarse de que los ensayos clínicos sean debidamente monitoreados.

6.2.4 El control de calidad debe aplicarse a cada etapa de manejo de datos para asegurar que todos los datos sean confiables y se hayan procesado correctamente.

6.2.5 El patrocinador es responsable del cumplimiento de los requisitos éticos, científicos y reglamentarios, así como de vigilar la estricta conformidad con la versión del protocolo aprobado.

6.3 Organización Representativa de la Investigación Clínica (*Contract Research Organization - CRO*)

6.3.1 Un patrocinador puede transferir cualquiera o todas sus tareas y funciones relativas al ensayo clínico a la CRO, pero la responsabilidad definitiva por la calidad e integridad de los datos de la investigación es del patrocinador. La CRO debe implementar una garantía de calidad y control de calidad. Estos procedimientos deben documentarse por escrito antes del inicio del estudio clínico.

6.3.2 Cualquier tarea y función relativas al ensayo clínico que se transfiera a una CRO y asumida por ella debe especificarse por escrito.

6.3.3 El patrocinador garantizará la supervisión de todas las tareas y funciones relacionadas con el ensayo realizadas en su nombre, incluidas las tareas y funciones relacionadas con el ensayo que sean subcontratadas a otra parte por los CRO contratados por el patrocinador.

6.3.4 Todas las tareas y funciones relativas al ensayo clínico no transferidas específicamente a la CRO y no asumidas por ella son retenidas por el patrocinador.

6.3.5 Todas las referencias a un patrocinador en la presente Resolución también se aplican a una CRO, en la medida en que una CRO haya asumido las tareas y funciones de un patrocinador relativas al ensayo clínico.

6.4 Conocimiento Médico

El patrocinador debe designar personal médico adecuadamente calificado en el país que estará fácilmente disponible para asesorar sobre cuestiones o problemas médicos relacionados con el ensayo clínico. Si es necesario, el/los consultor/es externo/s puede/n ser nombrado/s para ese propósito.

6.5 Cobertura legal y financiera

6.5.1 Las políticas y procedimientos del patrocinador deben abordar los costos de tratamiento de los participantes del ensayo en caso de daños relacionados, en conformidad de la normativa aplicable, según cada Estado Parte.

6.5.2 Cuando los participantes del ensayo reciban una indemnización, la forma y vía de la indemnización deberán cumplir con la exigencia regulatoria aplicable.

6.5.3 Si es requerido por la normativa aplicable, según cada Estado Parte, el patrocinador debe contar con un seguro o proveer una cobertura legal y financiera al investigador de la institución contra los reclamos del ensayo, excepto los reclamos que surjan por improbidad y/o negligencia.

6.6. Aspectos Financieros

6.6.1 Los aspectos financieros de la investigación deben documentarse en un acuerdo entre el patrocinador y el investigador / la institución.

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

6.7 Informaciones sobre el producto en investigación

6.7.1 Al planificar los ensayos clínicos, el patrocinador debe asegurarse de que se dispone de suficientes datos de seguridad y eficacia de estudios no clínicos y/o ensayos clínicos para respaldar la exposición humana.

6.7.2 El producto en investigación debe ser fabricado de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación, comprobadas de acuerdo con los requisitos establecidos por las autoridades sanitarias de cada Estado Parte.

6.8 Incumplimiento

6.8.1 El incumplimiento del protocolo, el Procedimiento Operativo Estándar (POEs), Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y/o los requisitos reglamentarios aplicables por parte de un investigador o de un representante del patrocinador deberá conducir a una acción correctiva inmediata por parte del patrocinador en cumplimiento de las buenas prácticas clínicas.

6.8.2 Si se detecta un incumplimiento que afecta o puede afectar significativamente la protección del participante o la confiabilidad de los resultados del ensayo clínico, el patrocinador debe realizar un análisis de la causa raíz e implementar las acciones correctivas y preventivas apropiadas.

6.8.3 Cuando el patrocinador identifique un incumplimiento reiterado, persistente o grave del protocolo por parte de un investigador, deberá suspender el estudio clínico en el centro y notificarlo en forma inmediata al Comité de Ética y a la autoridad sanitaria.

7 DOCUMENTOS

Los ensayos clínicos deben realizarse, mínimamente, de acuerdo con los documentos enumerados a continuación, que deben ser analizados y aprobados por las autoridades sanitarias. Ensayos clínicos con medicamentos, seguirá un Protocolo (artículo 7.1) y Manual del Investigador (artículo 7.3) específico para medicamentos y ensayos clínicos con productos médicos, seguirá un Plan de Investigación Clínica (artículo 7.2) y Manual del Investigador (artículo 7.4) específico para productos médicos.

7.1 Protocolo del Ensayo Clínico para medicamentos

El ensayo clínico seguirá un protocolo escrito y firmado por el investigador y el patrocinador. Toda enmienda que sea necesaria posteriormente debe ser acordada y firmada por las partes y adjunta al protocolo como enmienda.

Como regla general, el protocolo de un ensayo clínico debe incluir los siguientes puntos. Sin embargo, la información específica sobre el centro de investigación puede proporcionarse en páginas separadas del protocolo o el Plan de Investigación Clínica, o tratarse en un acuerdo separado, y parte de la información que se detalla a continuación puede incluirse en otros documentos de referencia del protocolo, como el Manual del Investigador.

7.1.1 Informaciones Generales

7.1.1.1 Título, número de identificación y fecha del protocolo; cualquier enmienda también debe tener número y fecha;

7.1.1.2 Fase del ensayo clínico;

7.1.1.3 Nombre, dirección y número de teléfono tanto del patrocinador como del monitor;

7.1.1.4 Nombre y título de la persona autorizada por el patrocinador a firmar el protocolo y las enmiendas;

7.1.1.5 Nombre, título, dirección y número de teléfono de los especialistas médicos u odontólogos (conforme al caso) representantes del patrocinador;

7.1.1.6 Nombre del investigador responsable de la conducción del estudio, así como el número de teléfono del sitio (centro) del ensayo clínico;

7.1.1.7 Nombre, dirección y número de teléfono del médico u odontólogo calificado (conforme el caso), responsable por todas las decisiones médicas u odontológicas relacionadas al centro de ensayo (del investigador principal o los demás investigadores), en caso de aplicar a la normativa vigente;

7.1.1.8 Nombre y dirección del laboratorio clínico y otros departamentos y/o instituciones médicas y/o técnicos implicados en el ensayo clínico;

7.1.1.9 Resumen del protocolo.

7.1.2 Informaciones Básicas

- 7.1.2.1 Nombre y descripción del producto de la investigación;
- 7.1.2.2 Línea de raciocinio del estudio (Racional del estudio);
- 7.1.2.3 Resúmenes de los descubrimientos de estudios no clínicos que tienen significancia clínica potencial, así como de los estudios clínicos relevantes a la investigación actual;
- 7.1.2.4 Resumen de los riesgos potenciales y beneficios conocidos, si los hay, para los participantes de la investigación;
- 7.1.2.5 Descripción y justificación de la vía de administración, dosificación y períodos de tratamiento;
- 7.1.2.6 Declaración de que el ensayo clínico se realizará de conformidad con el protocolo, con las buenas prácticas clínicas y con las exigencias reglamentarias pertinentes;
- 7.1.2.7 Descripción de la población a ser estudiada;
- 7.1.2.8 Referencias a la literatura y los datos pertinentes al estudio y que proporcionan información básica sobre el tema.

7.1.3 Objetivos del Ensayo Clínico

Descripción detallada de los objetivos y el propósito del ensayo clínico.

7.1.4 Planificación del Ensayo Clínico

La integridad científica del ensayo clínico y la credibilidad de los datos obtenidos en él dependen sustancialmente de su planificación. La descripción de la planificación debe incluir:

- 7.1.4.1 Una descripción de las variables primarias (y secundarias, si las hay) que se medirá durante el ensayo clínico;
- 7.1.4.2 Una descripción del tipo / planificación del ensayo clínico a ser conducido (por ejemplo, doble ciego, controlado con placebo, paralelo) y un panorama de la planificación, de los procedimientos y de las fases del estudio a las que corresponden;
- 7.1.4.3 Una descripción de las medidas adoptadas para minimizar o evitar tendencias, incluyendo la aleatorización y el cegado;
- 7.1.4.4 Descripciones del tratamiento del ensayo clínico y la dosis y el régimen de dosificación de/de los producto/s en investigación. También incluya una descripción de la forma farmacéutica, envasado y etiquetado del producto(s) de la investigación;
- 7.1.4.5 Descripciones de la secuencia y duración de todos los períodos del estudio, incluido el seguimiento, si existe;
- 7.1.4.6 Una descripción de las reglas o criterios para finalizar una parte o todo el ensayo clínico, o para la retirada de un participante del estudio;
- 7.1.4.7 Procedimientos de inventario de los productos de la investigación, incluyendo el placebo y el comparador, si los hay;
- 7.1.4.8 Procedimientos para el mantenimiento de los códigos de aleatorización y para abrirlos;

7.1.4.9 Identificación de cualquier dato registrado directamente en Formulario de Relato de Casos (CRF) que pueden ser considerados como datos fuentes, cuando no haya registro en formato papel o formato digital anterior.

7.1.5 Selección y Retirada de Participantes

7.1.5.1 Criterios de selección de participantes:

7.1.5.1.1. Criterios de inclusión de participantes: son las características que deben tener los posibles participantes para considerar su participación en un ensayo clínico

7.1.5.1.2 Criterios de exclusión de participantes: son las características que impiden a los posibles participantes considerar su participación en un ensayo clínico

7.1.5.2 Criterios para la retirada de participantes: criterios/procedimientos para la retirada de participantes (es decir, término del tratamiento con un producto de investigación / tratamiento), especificando:

- a) Cuándo y cómo retirar participantes de la/del investigación/tratamiento con el producto en investigación;
- b) El tipo de datos que serán recolectados con estos participantes y el cronograma de recolección;
- c) El seguimiento de los participantes que abandonan el estudio/tratamiento con el producto en investigación.
- d) Si se autoriza la sustitución de los participantes, el procedimiento debe estar especialmente detallado en el protocolo.

7.1.6 Tratamiento de los Participantes

7.1.6.1 El tratamiento que se administrará, incluidos los nombres de todos los productos, dosis, método de administración y período de tratamiento, junto con el procedimiento de seguimiento, para los participantes en cada brazo del ensayo clínico;

7.1.6.2 La medicación/tratamientos permitidos (incluyendo la medicación de rescate) y no permitidos antes y/o durante el ensayo clínico;

7.1.6.3 Procedimientos para el monitoreo del cumplimiento/adhesión por parte del participante.

7.1.7 Evaluación de eficacia:

7.1.7.1 Especificación de los parámetros de eficacia.

7.1.7.2 Métodos y cronograma para evaluar, recoger y analizar los parámetros de eficacia

7.1.8 Evaluación de Seguridad

7.1.8.1 Especificación de los parámetros de seguridad.

7.1.8.2 Métodos y cronograma para evaluar, recopilar y analizar los parámetros de seguridad.

7.1.8.3 Procedimientos para registrar y comunicar eventos adversos y enfermedades intercurrentes, así como para producir informes sobre ellos.

7.1.8.4 Tipo y duración del seguimiento de los participantes después de los eventos adversos.

7.1.9 Estadística

7.1.9.1 Descripción de los métodos de estadística que se utilizarán, incluido el cronograma de cualquier análisis intermedio que haya sido planificado.

7.1.9.2 Número planificado de participantes.

a) En estudios multicéntricos, el número planificado de participantes debe ser especificado para cada centro en que el ensayo clínico es conducido.

b) El motivo de la elección del tamaño de la muestra, incluyendo explicaciones (o cálculos) del poder del estudio y la justificación clínica.

7.1.9.3 Nivel de significancia que se utilizará.

7.1.9.4 Criterios para la conclusión del ensayo clínico.

7.1.9.5 Procedimientos para explicar datos que faltan, no utilizados o atípicos (*outliers*).

7.1.9.6 Procedimientos para comunicar la desviación del plan estadístico original (cualquier desviación del plan estadístico original debe describirse y justificarse en el protocolo y/o en el informe final, según sea apropiado).

7.1.9.7 La selección de los participantes que serán incluidos en el análisis (tales como todos los participantes aleatorizados, todos los participantes tratados, todos los participantes que cumplen los criterios de selección, o participantes que pueden ser evaluados).

7.1.10 Acceso Directo a los Datos/Documentos Originales

El patrocinador debe asegurarse de que se especifique en el protocolo u otro acuerdo escrito que el investigador o la institución permitirá el monitoreo, las auditorías, la revisión por parte del Comité de Ética y las inspecciones reglamentarias relacionadas con el ensayo, otorgando acceso a los datos/documentos de origen.

7.1.11 Control de Calidad y Garantía de Calidad.

Se deben establecer las instrucciones y consideraciones prácticas para el control de calidad.

7.1.12 Ética

Descripción de las consideraciones éticas relativas al ensayo clínico.

7.1.13 Administración de datos y mantenimiento de registros

7.1.13.1 Los procedimientos para la entrada y administración de datos.

7.1.13.2 La forma de los registros de la documentación, sus condiciones de almacenamiento y el modo de acceso a ellos.

7.1.14 Seguro/cobertura legal

El seguro o cobertura legal y financiera deberá estar presente en el protocolo o en un contrato separado.

7.1.15 Política de publicación

La política de publicación deberá estar presente en el protocolo o en un contrato separado.

7.2 Plan de Investigación Clínica para productos médicos

7.2.1 Informaciones Generales

7.2.1.1 Introducción

Este anexo especifica el contenido de un Plan de Investigación Clínica. Si la información requerida está escrita en otra documentación, por ejemplo, el manual del investigador, se hará referencia a dicha documentación en el Plan de Investigación Clínica y se pondrá a disposición a pedido.

El contenido de un Plan de Investigación Clínica y cualquier modificación posterior incluirá todos los temas enumerados en este anexo, junto con una justificación de cada tema si esto no se explica por sí mismo.

NOTA: No todos los requisitos pueden ser aplicables para investigaciones clínicas exploratorias y de observación

7.2.1.2 Identificación del Plan de Investigación Clínica

7.2.1.2.1 Título de la investigación clínica.

7.2.1.2.2 Número de referencia de la investigación clínica específica.

7.2.1.2.3 Versión y fecha del Plan de Investigación Clínica.

7.2.1.2.4 Historial de versiones del documento

7.2.1.2.5 Número de versión y número de referencia, si corresponde, con el número de página y el número total de páginas en cada página del Plan de Investigación Clínica.

7.2.1.2.6 Abreviaturas y acrónimos.

7.2.1.3 Información del patrocinador

Nombre y dirección del patrocinador de la investigación clínica e información sobre la fuente de financiamiento. Si el patrocinador no es residente en el país (los países) en el que se llevará a cabo la investigación clínica, el nombre y la dirección de un representante local que actúe como patrocinador cumpliendo con las responsabilidades del patrocinador en ese país (esos países) puede ser requerido de acuerdo a las normativas nacionales o regionales.

7.2.1.4 Investigador principal, investigador coordinador y sitio (s) de investigación

7.2.1.4.1 Nombre, dirección, datos de contacto y puesto profesional de:

- investigador/es principal/es,
- investigador coordinador, si es nombrado

Se deben especificar los diferentes roles, responsabilidades y calificaciones de los investigadores.

El patrocinador mantendrá una lista actualizada de los investigadores principales y los sitios de investigación. Esta lista se puede mantener separada del Plan de Investigación Clínica. La lista definitiva se entregará con el informe de investigación clínica.

7.2.1.4.2 Nombre/s y dirección/es de organizaciones externas (como laboratorios centrales, CRO, consultores u otros contratistas) que participan en la investigación clínica.

7.2.1.4.3 Nombre y dirección del/los sitio/s de investigación en los que se realizará la investigación clínica.

7.2.1.5 Sinopsis global de la investigación clínica.

El Resumen de la investigación deberá incluir:

7.2.1.5.1 Toda información relacionada al diseño de la Investigación clínica

7.2.1.5.2 Los Criterios de Inclusión/exclusión

7.2.1.5.3 Número de participantes a reclutar

7.2.1.5.4 Duración total de la investigación

7.2.1.5.5 Cronogramas de visitas y procedimientos

7.2.1.5.6 Objetivos y resultados

NOTA: Podría ser útil incluir un diagrama de flujo que muestre las etapas clave de la investigación clínica o cualquier otra información que pueda ser valiosa para la realización de la investigación clínica.

7.2.2 Dispositivo de investigación

Descripción resumida del dispositivo de investigación que contiene:

7.2.2.1 Fabricante del dispositivo de investigación.

7.2.2.2 Nombre o número del modelo/tipo, incluyendo la versión del software y los accesorios, si corresponde, para permitir la identificación completa.

7.2.2.3 Descripción de cómo se logrará la trazabilidad durante y después de la investigación clínica, por ejemplo, mediante la asignación de números de lote o números de serie.

7.2.2.4 Finalidad prevista del dispositivo de investigación en la investigación clínica propuesta.

7.2.2.5 La población e indicaciones a las que está destinado el dispositivo de investigación.

7.2.2.6 Descripción del dispositivo de investigación, incluidos los materiales que estarán en contacto con los tejidos o fluidos corporales. Esto incluirá detalles de cualquier sustancia medicinal, tejido humano o animal o sus derivados, u otras sustancias biológicamente activas y referencia al cumplimiento de las regulaciones nacionales aplicables.

7.2.2.7 Resumen de la capacitación necesaria y la experiencia necesaria para utilizar el dispositivo de investigación basado en la evaluación de riesgos.

7.2.2.8 Descripción de los procedimientos médicos o quirúrgicos específicos involucrados en el uso del dispositivo de investigación.

7.2.2.9 Procedimientos para conservación y almacenamiento de los productos en investigación.

7.2.2.10 Referencias al manual del investigador. La información anterior también se proporcionará en la medida en que esté disponible para el comparador, si corresponde.

7.2.3 Beneficios y riesgos del dispositivo en investigación, procedimiento clínico e investigación clínica

7.2.3.1 Beneficios clínicos previstos. Justifique.

7.2.3.2 Efectos adversos anticipados del dispositivo.

7.2.3.3 Riesgos asociados con la participación en la investigación clínica.

7.2.3.4 Posibles interacciones con tratamientos médicos concomitantes según se considera en el análisis de riesgo.

7.2.3.5 Pasos que se tomarán para controlar o mitigar los riesgos.

7.2.3.6 Justificación de la relación beneficio-riesgo.

7.2.4 Antecedentes y Justificación para la realización de la investigación clínica.

7.2.4.1 Descripción de los Antecedentes que contenga la Información Clínica esencial completa y actualizada del asunto/tema a estudiar. La misma deberá incluir:

- a) Una evaluación de los resultados de las pruebas/evaluaciones preclínicas relevantes e investigaciones clínicas anteriores, si es aplicable, llevadas a cabo para justificar el uso del dispositivo de investigación en participantes humanos.
- b) Una evaluación de los datos clínicos que son relevantes para la investigación clínica propuesta.

- c) El/los tratamiento/s aceptado/s o considerado/s *Gold Standard*, si corresponde.
- d) Cuando sea aplicable, una descripción de la etapa de desarrollo clínico.

7.2.4.2 Propósito y relevancia de la investigación propuesta.

7.2.4.3 Justificación para la realización de la investigación clínica.

7.2.5 Objetivo e hipótesis de la investigación clínica

El/los objetivo/s sirve/n para el propósito de la investigación clínica y se relaciona/n con las hipótesis (cuando sea aplicable) y los resultados correspondientes relevantes para la población objetivo. Los objetivos de la investigación clínica se traducirán directamente en la especificación previa y la operacionalización de los resultados primarios. Los fundamentos deben estar vinculados a los criterios de elegibilidad para el participante y los usuarios.

7.2.5.1 Descripción del propósito de la investigación clínica, las alegaciones de rendimiento clínico, la eficacia o la seguridad del dispositivo de investigación que se deben verificar.

7.2.5.2 Objetivos, primarios y secundarios, descritos como "superioridad", "no inferioridad" o "equivalencia", si aplicable.

7.2.5.3 Justificación científica y relevancia clínica para las estimaciones del efecto, márgenes de no inferioridad o límites de equivalencia, cuando sea aplicable.

7.2.5.4 En su caso, hipótesis primaria y secundaria.

7.2.6 Diseño y desarrollo de la investigación clínica

7.2.6.1 Diseño

7.2.6.1.1 Descripción del tipo de diseño de investigación clínica elegido (por ejemplo, aleatorizado, ciego o abierto, grupos paralelos o cruzados, multicéntricos, internacionales, etc.), el grupo de control (por ejemplo, afirmación comparativa, tratamiento reversible de una enfermedad crónica, estado, etc.) y el comparador con la justificación de su elección. La ausencia de control/es deberá estar justificada.

7.2.6.1.2 Resultados primarios y secundarios, con fundamentos para su selección y medición. Si corresponde, resultados compuestos, con una justificación para su selección y medición. El resultado debe ser apropiado para el dispositivo de investigación y debe ser clínicamente relevante.

NOTA: El resultado compuesto es una combinación pre-especificada de más de un resultado y puede usarse con precaución al incluir solo componentes que tienen una importancia clínica relativamente igual, frecuencia y respuesta anticipada al supuesto mecanismo de acción.

7.2.6.1.3 Método de Aleatorización

7.2.6.1.4 Justificación del diseño elegido

7.2.6.1.5 Descripción de las medidas a tomar para minimizar o evitar sesgos, como la aleatorización, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento/enmascaramiento y el manejo de posibles factores de confusión.

7.2.6.2 Desarrollo de la investigación clínica

7.2.6.2.1 Métodos y tiempo para evaluar, registrar y analizar variables.

7.2.6.2.2 Equipo que se utilizará para evaluar las variables de investigación clínica y las disposiciones para monitorear el mantenimiento y la calibración.

7.2.6.2.3 Cualquier procedimiento para el reemplazo de participantes (en general, no se aplica a las investigaciones clínicas aleatorias).

7.2.6.2.4 Sitios de investigación: número, ubicación y, si es aplicable, diferencias en el entorno del sitio de investigación.

7.2.6.2.5 Definición de cierre de la investigación clínica.

7.2.6.3 Dispositivo/s de investigación y comparador/es

7.2.6.3.1 Descripción de la exposición al/a los dispositivo/s de investigación o comparador/es, si se usa.

7.2.6.3.2 Lista de cualquier otro dispositivo médico o medicamento que se utilizará durante la investigación clínica, si aún no se especifica en las instrucciones de uso.

7.2.6.3.3 Número de dispositivos de investigación que se utilizarán, junto con una justificación.

7.2.6.3.4 Procedimiento de Reemplazo de los dispositivos médicos fallados, si corresponde.

7.2.6.4 Participantes

Especificación de la muestra, incluyendo rangos de edad, sexo, grupo étnico, factores pronósticos, etc.

7.2.6.4.1 Criterios de inclusión para la selección de participantes.

7.2.6.4.2 Criterios de exclusión para selección de participantes.

7.2.6.4.3 Criterios y procedimientos para el retiro del participante o pérdida de seguimiento:

7.2.6.4.3.1 Criterios y modalidad de retirada de participantes de la investigación clínica o suspensión del uso del dispositivo de investigación.

7.2.6.4.3.2 Descripción de los esfuerzos que se realizarán para rastrear a los participantes que se pierden durante el seguimiento y las posibles razones.

7.2.6.4.3.3 En el caso de que corresponda el retiro del participante, definir cómo deben ser reemplazados.

7.2.6.4.4 Relación de la población investigada con la población objetivo.

7.2.6.4.5 Información sobre población vulnerable (gestante, lactante, niños, entre otros) si es aplicable.

7.2.6.4.6 Muestra: número de participantes que deben incluirse en la investigación clínica, detallando rangos de sexo, edad, grupo étnico, factores pronósticos, etc. y, cuando sea necesario, distribución anticipada del reclutamiento entre los sitios de investigación participantes.

7.2.6.4.7 Tiempo estimado necesario para seleccionar este número (es decir, período de reclutamiento).

7.2.6.4.8 Estrategia de reclutamiento.

7.2.6.4.9 Método de aleatorización, en su caso.

7.2.6.4.10 Duración total esperada de la investigación clínica.

7.2.6.4.11 Duración prevista de la participación de cada participante.

7.2.6.5 Procedimientos

7.2.6.5.1 Tabla que contiene el cronograma de trabajo.

7.2.6.5.2 Descripción del cronograma, especificando las etapas, su duración y el tiempo de finalización.

7.2.6.5.3 Justificación que contemple que dicho seguimiento periódico (cronograma) durante las pruebas clínicas permite la demostración del rendimiento clínico, la eficacia o la seguridad del equipo para representar la prueba real del dispositivo y permitir la detección del riesgo asociado y los efectos secundarios adversos identificados.

7.2.6.5.4 Descripción pormenorizada de todos los acontecimientos, tratamientos y/o procedimientos relacionados con la investigación clínica y con la salud durante la investigación clínica, incluyendo cualquier desviación de la práctica normal.

En caso de la utilización de medicamentos y/o especialidades medicinales concomitantes, estos deberán ser descritos en cuanto a composición, concentraciones, finalidad e instrucciones de uso.

7.2.6.5.5 Descripción de las actividades realizadas por patrocinadores.

7.2.6.5.6 Descripción de cualquier tipo de factores, conocidos o probables, que puedan comprometer el resultado de la investigación clínica o la interpretación de resultados.

Ejemplo: los factores incluyen el fundamento básico de la línea de base, la medicación concomitante, el uso de otros dispositivos médicos y los factores relacionados con el tema como la edad, el género o la forma de vida.

7.2.6.5.7 Los métodos para establecer estos factores en la investigación clínica, por ejemplo, mediante la selección, el estudio clínico de investigación (por ejemplo, estratificado).

7.2.6.5.8 Directivas acerca de qué atención médica específica es apropiada para los participantes después de que se haya completado la investigación clínica, si es aplicable.

7.2.6.5.9 Directivas de seguimiento recomendada para los participantes después de que se haya completado la investigación clínica.

7.2.6.5.10 Abordar la disposición final o el posible uso futuro de muestras obtenidas de los participantes, durante la investigación clínica, si es aplicable.

7.2.6.6 Plan de monitoreo

Esquema general del plan de monitoreo a seguir, incluido el acceso a los datos de origen y el alcance de la verificación de datos de origen planificada. Es posible proporcionar un plan detallado para los arreglos de monitoreo por separado del Plan de Investigación Clínica.

7.2.7 Análisis Estadístico

Con referencia a los elementos especificados en 7.2.5 y 7.2.6, la descripción de la justificación para el diseño y el análisis estadístico de la investigación clínica deberá incluir:

7.2.7.1 Descripción de la población seleccionada para el análisis estadístico,

7.2.7.2 Descripción estadística de base de datos, tratamiento, seguridad y aplicabilidad, resultados primario y secundario,

7.2.7.3 Descripción de los métodos y procedimientos analíticos y estadísticos que se utilizarán al momento del análisis, incluyendo:

7.2.7.3.1 Herramienta o método informático a utilizar.

7.2.7.3.2 Descripción específica de los resultados obtenidos de las variables expuestas (Ej.: seguridad y eficacia).

7.2.7.3.3 Los criterios para el manejo de los datos faltantes, excluidos y sesgos.

7.2.7.3.4 El nivel de significancia y la potencia de los resultados y la respuesta de la estrategia de análisis, si es aplicable.

7.2.7.4 El tamaño de la muestra y su justificación:

7.2.7.4.1 Todos los datos pertinentes de la variable y de los efectos del tamaño, si es aplicable,

7.2.7.4.2 Supuestos de resultados esperados en los grupos de tratamiento, si corresponde,

7.2.7.4.3 Ajustes debidos a cualquier análisis provisional pre planificado, si es aplicable,

7.2.7.4.4 El tamaño del efecto detectable y el margen de no inferioridad, que será más pequeño que el tamaño del efecto detectable y se justificará con referencia al efecto del comparador, si corresponde,

7.2.7.4.5 Razón de aleatorización (por ejemplo, 1:1, 1:2), si aplicable,

7.2.7.4.6 Tasa esperada de abandono, como retiro, pérdida de seguimiento, muerte (a menos que la muerte sea un resultado). Todos los parámetros y métodos estadísticos utilizados para calcular el tamaño de la muestra o el margen de no inferioridad se deben proporcionar claramente. Para investigaciones clínicas exploratorias y observacionales, en las cuales no se requiere que el tamaño de la

muestra se derive por cálculo, se debe proporcionar el fundamento científico para el tamaño de la muestra elegida.

7.2.7.5 Si es aplicable, la justificación de la cantidad de procedimientos que debe realizar un solo usuario como parte de la curva de aprendizaje y cómo se analizarán estos datos,

7.2.7.6 Los criterios de aprobación/rechazo a aplicar a los resultados de la investigación clínica,

7.2.7.7 La disposición para un análisis provisional, los criterios para la terminación de la investigación clínica por razones estadísticas, cuando sea aplicable,

7.2.7.8 Manejo del bias y, cuando se aplica la aleatorización, el emparejamiento o el cegamiento, un plan para la evaluación del éxito del mismo,

7.2.7.9 Gestión de posibles factores de confusión (por ejemplo, ajuste, estratificación o aleatorización estratificada),

7.2.7.10 La especificación de los subgrupos para el análisis, si es aplicable, o si se espera que la respuesta al tratamiento sea diferente en estos grupos,

7.2.7.11 Gestión, justificación y documentación de datos faltantes, no utilizados o falsos, incluidos los abandonos,

7.2.7.12 Análisis exploratorio y análisis de sensibilidad (por ejemplo, para explorar la solidez de los resultados del análisis primario y secundario con respecto a los diferentes métodos utilizados para manejar los datos faltantes), si es aplicable,

7.2.7.13 Procedimientos para informar cualquier desviación/es del plan de análisis estadístico original, y

7.2.7.14 Para investigaciones clínicas multicéntricas, una estrategia para manejar el desequilibrio potencial de la cantidad de participantes en los sitios de investigación,

7.2.7.15 Una estrategia para agrupar datos, si corresponde. Se puede encontrar información adicional o más específica en las normas para diferentes tipos de dispositivos médicos o en los reglamentos nacionales o documentos de orientación.

7.2.8 Aspectos Éticos

Consideraciones éticas generales, desde la perspectiva de los derechos de las personas y en el marco de las investigaciones clínicas-

7.2.8.1 Especificación de que la investigación será revisada por un Comité de Ética en Investigación (CEI) independiente del investigador y del patrocinador;

7.2.8.2 Descripción del procedimiento para la obtención del consentimiento informado;

7.2.8.3 Protección de la confidencialidad de la información y de la identidad de los participantes; según leyes de cada Estado Parte.

7.2.8.4 Detalles de la cobertura y compensación por daño disponibles para los participantes;

7.2.8.5 Justificación de compensaciones por gastos disponibles para los participantes;

7.2.8.6 Previsión del acceso de los participantes al tratamiento/intervención identificada como beneficiosa o a una alternativa apropiada o a otro beneficio adecuado, una vez finalizada la investigación clínica, conforme a la normativa legal de cada Estado Parte.

7.2.8.7 Justificación de la realización de la investigación en un grupo vulnerable, si fuera el caso;

7.2.8.8 Declaración de posibles conflictos de intereses.

7.2.9 Gestión de Datos

7.2.9.1 Métodos (por ejemplo: CRF) para la entrada y recopilación de datos.

7.2.9.2 Procedimientos utilizados para el seguimiento de CRF, la revisión de datos, la limpieza de la base de datos y la emisión y resolución de consultas de datos. Específicamente, los procesos oportunos y confiables para registrar datos y rectificar errores y omisiones, la uniformidad de la codificación médica y la conciliación, si corresponde, son necesarios para garantizar la entrega de una base de datos de calidad y el logro de los objetivos de la investigación clínica a través de la implementación del análisis planificado.

7.2.9.3 Procedimientos para la verificación, validación y protección de sistemas electrónicos de datos clínicos, si corresponde.

7.2.9.4 Procedimientos para mantener y proteger la privacidad del participante.

7.2.9.5 Métodos para el bloqueo de la base de datos al inicio del análisis y almacenamiento al finalizar la investigación clínica.

7.2.9.6 Procedimientos para la retención de datos.

7.2.9.7 Período de retención especificado.

7.2.9.8 Otros aspectos de la garantía de calidad clínica, según corresponda.

7.2.9.9 Modelo de CRF empleado en investigación clínica.

7.2.10 Modificaciones al plan de investigación clínica.

Descripción de los procedimientos para modificar el plan de investigación clínica según lo requerido por cada Estado Parte.

7.2.11 Desviaciones del plan de investigación clínica.

7.2.11.1 Declaración que especifica que el investigador no está autorizado a desviarse del Plan de Investigación Clínica.

7.2.11.2 Procedimientos para registrar, reportar y analizar las desviaciones al PIC.

7.2.11.3 Requisitos de notificación y plazos.

7.2.11.4 Acciones correctivas y preventivas y criterios de descalificación del investigador principal.

7.2.12 Contabilidad del Dispositivo

7.2.12.1 Descripción de los procedimientos para la contabilidad de los dispositivos de investigación,

7.2.12.2 Descripción del procedimiento, los materiales y las instrucciones para la devolución de los dispositivos objeto de la investigación, incluidos aquellos que son potencialmente peligrosos.

7.2.12.3 Descripción del procedimiento e instrucciones para la destrucción de los dispositivos objeto de la investigación clínica.

7.2.13 Declaraciones de Cumplimiento

7.2.13.1 Declaración que especifica que la investigación clínica se llevará a cabo de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki.

7.2.13.2 Declaración que especifique el cumplimiento de este documento y cualquier regulación regional o nacional, según corresponda.

7.2.13.3 Declaración que especifique que la investigación clínica no comenzará hasta que se haya obtenido la aprobación requerida / opinión favorable de la autoridad reguladora, si corresponde.

7.2.13.4 Declaración que especifique que se seguirán todos los requisitos adicionales impuestos por la autoridad reguladora, si corresponde.

7.2.14 Eventos adversos, efectos adversos y deficiencias del dispositivo.

7.2.14.1 Definiciones de eventos adversos y efectos adversos del dispositivo.

7.2.14.2 Definición de deficiencias del dispositivo.

7.2.14.3 Definiciones de eventos adversos graves que incluyen una amenaza grave para la salud y efectos adversos graves del dispositivo y, cuando corresponda, efectos adversos graves no anticipados del dispositivo.

7.2.14.4 Lista de eventos adversos no reportables, si es aplicable, incluida la justificación.

7.2.14.5 Período de tiempo en el que el investigador principal informará todos los eventos adversos y las deficiencias del dispositivo al patrocinador y, cuando corresponda, a los Comités de Ética y a la autoridad reguladora.

7.2.14.6 Detalles del proceso para informar eventos adversos (fecha del evento adverso, tratamiento, resolución, evaluación de la gravedad y la relación con el dispositivo de investigación y el procedimiento relacionado).

7.2.14.7 Detalles del proceso para reportar las deficiencias del dispositivo.

7.2.14.8 Lista de eventos adversos previsibles y efectos adversos anticipados del dispositivo, junto con su probable incidencia, mitigación o tratamiento.

7.2.14.9 Detalles de contacto de emergencia para informar eventos adversos graves y efectos adversos graves del dispositivo.

7.2.14.10 Información sobre el comité de seguimiento de datos, si está establecido.

7.2.15 Suspensión o terminación prematura de la investigación clínica.

7.2.15.1 Criterios y disposiciones para la suspensión o terminación prematura de toda la investigación clínica o de la investigación clínica en uno o más sitios de investigación.

7.2.15.2 Criterios para acceder y romper el código de cegamiento/enmascaramiento en el caso de suspensión o terminación prematura de la investigación clínica, si la investigación clínica implica una técnica de cegamiento / enmascaramiento.

7.2.15.3 Requisitos para el seguimiento de la asignatura y atención continuada.

7.2.16 Bibliografía

Listado de referencias bibliográficas utilizadas en el documento correspondiente al Plan de Investigación Clínica.

7.3 Manual del Investigador para medicamentos

El Manual del Investigador corresponde a un documento con la compilación de datos clínicos y no clínicos sobre el/los producto/s en investigación que sean relevantes para el estudio de este/s producto/s en seres humanos.

Su objetivo es proporcionar información a los investigadores y otros profesionales involucrados en el ensayo para facilitar su entendimiento sobre el racional y la necesidad de adherirse a las diversas características fundamentales del protocolo, tales como la dosificación, la frecuencia de dosis/intervalo, los métodos de administración y los procedimientos para supervisar la seguridad. El manual también ofrece comprensión para sostener la gestión clínica de los participantes de investigación a lo largo del ensayo clínico.

Esta información debe ser presentada de forma concisa, simple, objetiva, balanceada y no promocional, que posibilite el entendimiento por los clínicos e investigadores sobre el análisis no tendencioso de la relación riesgo-beneficio apropiada para el ensayo propuesto. Por esta razón, la elaboración del Manual del Investigador deberá generalmente contar con la participación de un médico calificado, aunque su contenido debe aún ser aprobado por las disciplinas que generaron los datos descritos.

Esta guía establece la información mínima que debe incluirse en un Manual del Investigador y ofrece sugerencias para formatearlo. El tipo y cantidad de información disponible en el Manual puede variar de acuerdo con la etapa de desarrollo del producto en investigación. Si el producto está comercializado y su farmacología es bien entendida por las autoridades médicas, se elimina la necesidad de un Manual extendido, siempre que así lo determine la autoridad sanitaria, un folleto de información básica sobre el medicamento, un prospecto o un etiquetado pueden ser una alternativa apropiada, siempre que incluya información actualizada, completa y detallada sobre todos los aspectos del producto en investigación que puedan ser relevantes para el investigador. En caso de que un producto comercializado esté siendo estudiado para un nuevo uso clínico, deberá prepararse un Manual específico para el nuevo uso.

El Manual del Investigador debe revisarse anualmente y cuando sea necesario, según las especificaciones de procedimientos por escrito del patrocinador. Dependiendo de la etapa de desarrollo y de la generación de nuevas informaciones relevantes, puede ser conveniente la práctica de revisiones más frecuentes. Para cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas, la nueva información que sea relevante para continuar con el desarrollo de la investigación clínica debe ser comunicada a los investigadores, al Comité de Ética y a las autoridades sanitarias antes de que sea incluida en la revisión del Manual del Investigador.

Generalmente, el patrocinador es responsable de garantizar que el investigador reciba el Manual del Investigador actualizado, mientras que los investigadores son responsables del suministro de información actualizada al Comité de Ética. En el caso de un estudio patrocinado por el investigador, el investigador-patrocinador deberá investigar si el Manual puede obtenerse con el fabricante comercial. Si el producto en investigación es suministrado por el investigador-patrocinador, éste deberá proporcionar la información necesaria al equipo involucrado en el estudio. En los casos en que la preparación de un Manual del Investigador formal sea

impracticable, el investigador-patrocinador deberá suministrar, como alternativa, una sección detallada del historial del producto en el protocolo, que contendrá las informaciones mínimas y actualizadas.

7.3.1 Consideraciones Generales

El Manual del Investigador debe incluir:

7.3.1.1 Página de título

Debe contener el nombre del patrocinador, la identificación de cada producto en investigación (número de búsqueda, nombre químico o genérico aprobado y nombre comercial, cuando sea permitido legalmente y deseado por el patrocinador) y la fecha de contabilización. Se sugiere también que se proporcione un número de edición, una referencia al número y la fecha de edición que sustituye.

7.3.1.2 Declaración de Confidencialidad

El patrocinador puede desear incluir una declaración que instruya al investigador a tratar el Manual como un documento confidencial para el uso restringido del equipo del investigador y del Comité de Ética.

7.3.2 Contenido del Manual del Investigador.

Para los medicamentos, el folleto debe contener las siguientes secciones, incluyendo referencias de literatura cuando corresponda:

7.3.2.1 Índice

7.3.2.2 Resumen

Un breve resumen debe ser otorgado resaltando informaciones físicas, farmacéuticas, toxicológicas, farmacocinéticas, metabólicas y clínicas disponibles que sean relevantes para la etapa de desarrollo del producto en investigación.

7.3.2.3 Introducción

Breve declaración introductoria que contiene el nombre químico (así como nombres genéricos y comerciales, cuando están aprobados) de los productos en investigación, sus ingredientes activos, clasificación farmacológica y su posición dentro de esta clasificación (por ejemplo: ventajas), los fundamentos por los cuales la investigación del producto en investigación está siendo desarrollada y sus indicaciones profilácticas, terapéuticas o diagnósticos previstas. Por último, la declaración introductoria debe proporcionar el enfoque general a seguir en la evaluación del producto en investigación.

7.3.2.4 Propiedades físicas, químicas y farmacéuticas y formulación

Descripción de las sustancias del producto en investigación (incluidas las fórmulas químicas y/o estructurales) y un breve resumen de las propiedades físicas,

químicas y farmacéuticas pertinentes. Con el fin de permitir medidas de seguridad apropiadas durante el transcurso del estudio, la descripción de cada formulación a ser utilizada deberá ser suministrada, incluyendo los excipientes, debiendo también ser justificada, si es clínicamente relevante. Se debe también instruir en cuanto al almacenamiento y manejo de la formulación de dosificación. Todas las similitudes estructurales con otros compuestos conocidos deberán ser informadas.

7.3.2.5 Estudios no clínicos

Introducción

Los resultados de todos los estudios no clínicos relevantes de farmacología, toxicología, farmacocinética y metabolismo del producto en investigación deben facilitarse de forma resumida. Este resumen debe referirse a la metodología utilizada, resultados y discusión de la relevancia de los hallazgos para la utilización terapéutica y los posibles efectos desfavorables y no pretendidos en seres humanos. La información suministrada puede incluir los siguientes elementos, si es apropiado, si se conocen / están disponibles:

- Especies probadas
- Número y sexo de los animales en cada grupo
- Unidades de dosificación (por ejemplo: miligramo/kilogramo (mg/kg))
- Intervalo entre las dosis
- Vía de administración
- Duración de la dosificación
- Información sobre los parámetros farmacocinéticos
- Duración del seguimiento después de la exposición
- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
 - Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos y tóxicos
 - Gravedad o intensidad de los efectos farmacológicos y tóxicos
 - Tiempo para el inicio de los efectos
 - Reversibilidad de los efectos
 - Duración de los efectos
 - Respuesta a la dosis

Los listados/tablas deben utilizarse siempre que sea posible para ampliar la claridad de la presentación.

Las siguientes secciones deben discutir los descubrimientos más importantes del estudio, incluyendo la respuesta a la dosis de los efectos observados, la relevancia para los seres humanos y cualquier otro aspecto que se estudiará en los seres humanos. En su caso, los hallazgos de dosis eficaces y no tóxicas deben compararse en las mismas especies animales (por ejemplo, el índice terapéutico debe ser discutido). Se debe referir a la relevancia de esta información en relación con las dosificaciones propuestas en seres humanos. Siempre que sea posible, las comparaciones se efectuarán en términos de concentraciones séricas/residuales, en lugar de utilizar una base en mg/kg.

(a) Farmacología no-clínica

Se debe incluir un resumen de los aspectos farmacológicos del producto en investigación y, en su caso, sus metabolitos significativos estudiados en animales. Este resumen debe incorporar estudios que evalúen la actividad terapéutica potencial (por ejemplo, modelos de eficacia, conexión a receptores y especificidad) así como aquellos estudios que evalúen la seguridad (por ejemplo, estudios especiales que analicen otras acciones farmacológicas además de los efectos terapéuticos pretendidos).

(b) Farmacocinética y metabolismo del producto en animales

Se debe proporcionar un resumen de las propiedades farmacocinéticas y de la transformación biológica y eliminación del producto en investigación en todas las especies estudiadas. La discusión de los descubrimientos debe hacer referencia a la absorción y la biodisponibilidad sistémica y local de los productos en investigación y de sus metabolitos, y su correlación con los descubrimientos farmacológicos y toxicológicos en especies animales.

(c) Toxicología

Se debe describir el resumen de los efectos toxicológicos encontrados en estudios relevantes conducidos en especies animales diferentes, utilizando los siguientes títulos, cuando corresponda:

- Dosificación única
- Dosis repetidas
- Carcinogenicidad
- Estudios especiales (por ejemplo: irritación y sensibilización)
- Toxicidad reproductiva
- Genotoxicidad (mutagenicidad)

7.3.2.6 Efectos en seres humanos

Introducción

Deberá proporcionar una discusión exhaustiva sobre los efectos conocidos del producto en investigación en seres humanos (incluyendo sus metabolitos, si procede) con respecto a la farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, respuesta a la dosis, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas. Cuando sea posible, se incluirá un resumen de cada estudio clínico completo. También debe proporcionarse información sobre los resultados de cualquier uso del producto o productos en investigación fuera del contexto de los estudios clínicos, como la información derivada de la experiencia obtenida durante la comercialización del producto.

(a) Farmacocinética y metabolismo de/los producto/s en seres humanos

Se debe presentar un resumen de información sobre la farmacocinética del producto o productos en investigación, incluidos los siguientes, si están disponibles:

- Farmacocinética (incluido el metabolismo, si procede, y la absorción, la unión a las proteínas plasmáticas, la distribución y la eliminación)
- Biodisponibilidad del producto en investigación (absoluta, y cuando sea posible, y/o relativa), utilizando una forma farmacéutica de referencia
- Subgrupos de población (por ejemplo: sexo, edad y funciones orgánicas comprometidas)
- Interacciones (por ejemplo: interacciones producto-producto y efectos de la alimentación)
- Otros datos farmacocinéticos (por ejemplo: resultados de estudios poblacionales realizados dentro de los estudios clínicos)

(b) Seguridad y Eficacia

Se debe proporcionar un resumen de la información sobre el producto o los productos en investigación (incluidos sus metabolitos, si procede), especificando la seguridad, farmacodinamia, eficacia y respuesta a la dosis obtenida en estudios anteriores en seres humanos (voluntarios sanos y/o pacientes). Se debe discutir las implicaciones de esta información. En los casos en que se haya concluido un número significativo de estudios, el uso de resúmenes de seguridad y eficacia obtenidos a lo largo de diversos estudios por indicación en subgrupos específicos podrá proporcionar una presentación clara de los datos. Los resúmenes en tablas sobre las reacciones adversas en todos los estudios clínicos (incluyendo aquellos para todas las indicaciones estudiadas) pueden ser útiles. Se deben discutir todas las diferencias importantes en las incidencias/patrones de las reacciones adversas a las drogas entre las diferentes indicaciones o subgrupos.

El Manual del Investigador debe proporcionar una descripción de los posibles riesgos y de las reacciones adversas previstas a las drogas, basadas en experiencias anteriores con el producto en investigación y con productos relacionados. También se deben describir las precauciones o los monitoreos especiales que deben realizarse como parte del uso en investigación del producto.

(c) Experiencias con la Comercialización

El Manual del Investigador identifica los países donde el producto ya ha sido aprobado o comercializado. Cualquier información proveniente del uso comercial debe ser resumida. El Manual del Investigador debe, además, identificar todos los países donde el producto no recibió aprobación/registro para comercialización, tuvo registro vencido o fue retirado del mercado.

7.3.2.7 Resumen de datos y orientación para el investigador

Debe proporcionar una discusión general de datos clínicos y no clínicos, resumiendo la información proveniente de varias fuentes sobre los diferentes aspectos del producto en investigación, siempre que sea posible. De esta manera, el investigador puede recibir interpretaciones informativas de datos disponibles con el análisis de las implicaciones de estas informaciones para estudios clínicos futuros.

Cuando sea apropiado, los informes publicados sobre productos relacionados deben ser discutidos. Esto puede ayudar al investigador a prever reacciones adversas a las drogas u otros problemas en estudios clínicos.

El objetivo general de esta sección es proporcionar al investigador un entendimiento claro de los posibles riesgos y reacciones adversas y de las pruebas específicas, observaciones y precauciones que puedan ser necesarias para un estudio clínico. Este entendimiento debe basarse en las informaciones físicas, farmacéuticas, farmacológicas, toxicológicas y clínicas disponibles sobre el/los producto/s en investigación. Se debe también ofrecer orientación al investigador clínico sobre el reconocimiento y tratamiento de posibles sobredosis y reacciones adversas a las drogas, basadas en experiencias anteriores en seres humanos y en la farmacología del/los producto/s en investigación.

7.4 Manual del Investigador para productos médicos

El Manual del Investigador (M.I) es una compilación de los datos clínicos y no clínicos del producto con el fin de proporcionar la información necesaria para el uso clínico correcto y la evaluación apropiada del producto en investigación.

Esta información debe ser presentada de forma concisa, simple, objetiva, balanceada y no promocional, que posibilite el entendimiento por los clínicos e investigadores sobre el análisis no tendencioso de la relación riesgo-beneficio apropiada para el ensayo propuesto. Por esta razón, la elaboración del Manual del Investigador deberá generalmente contar con la participación de un médico calificado, aunque su contenido deba aún ser aprobado por las disciplinas que generaron los datos descritos.

7.4.1 Información General

7.4.1.1 Título completo de la Investigación (código, versión y fecha)

7.4.1.2 Número y fecha de edición del M.I

7.4.1.3 Datos del:

Patrocinador:

- Nombre
- Dirección

Fabricante:

- Nombre
- Dirección

NOTA: En el caso de que se tercerice parte del proceso de fabricación deberá indicarse dicha información detallando el nombre y dirección del tercerista.

Identificación del Producto:

- Nombre Genérico (si está aprobado/autorizado):
- Nombre Comercial (si es legalmente permitido y autorizado por el patrocinador).

7.4.1.4 Declaración de confidencialidad

(El patrocinador podría incluir una declaración para solicitar a los investigadores/beneficiarios, al Comité de Ética Independiente y a la agencia reguladora correspondiente, considerar al MI como un documento confidencial).

7.4.2 Contenido del Manual del Investigador.

7.4.2.1 Índice

7.4.2.2 Introducción:

Se deberá proporcionar un resumen detallando la evolución del diseño, fabricación y toda información relevante disponible para el desarrollo del/los producto/s objeto de la investigación, considerando mínimamente:

- Ventajas, diferencias y semejanzas con respecto a otros productos de características similares ya existentes.
- Indicaciones profilácticas, terapéuticas y/o diagnósticas previstas.
- Validación clínica que justifique la realización del ensayo clínico en cuestión.

7.4.2.3 Información general:

*Para Productos médicos ya comercializados: deberá adjuntar instructivo de uso aprobado por la autoridad competente, evidencia de comercialización y acciones de campo y/o *recall* acontecidas a nivel nacional y internacional durante su comercialización.

7.4.2.3.1 Datos identificatorios del producto (nombre genérico/comercial; modelo, número de lote y/o serie.

7.4.2.3.2 Clasificación regulatoria correspondiente según normativa vigente de cada Estado Parte.

7.4.2.3.3 Descripción general del dispositivo detallando en su totalidad los componentes, materiales y sustancias adicionales que lo conformen.

7.4.2.3.4 Plano dimensional del diseño y diagrama de flujo que incluya materiales y biomateriales, junto con una descripción y las explicaciones necesarias para su comprensión.

7.4.2.3.5 Información correspondiente al/los fabricante/s de cada uno de los componentes, los materiales y sustancias adicionales detallados en el punto anterior. Así mismo deberá proporcionar información correspondiente a los ensayos realizados sobre las materias primas y las normativas nacionales y/o extranjeras a las que se ajustan.

7.4.2.3.5.1 En caso de productos de origen biológico: se deberá brindar toda la información correspondiente al proceso de obtención, fabricación y procedimientos destinados a la reducción o inactivación de agentes contaminantes para demostrar su seguridad, calidad y eficacia del producto. Esta información deberá presentarse incluyendo la procedencia, la identificación de los lotes para la trazabilidad del producto.

7.4.2.3.5.2 En el caso de la utilización de componentes farmacológicos coadyuvantes: deberá identificarlos y adjuntar sus indicaciones e información sobre experiencias previas con el uso de esta sustancia.

7.4.2.3.6 Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia aprobados mediante la Resolución GMC N° 72/98 correspondiente a la fabricación de Productos Médicos.

7.4.2.3.7 Instrucciones del fabricante para el correcto ensamblado y uso del producto médico en investigación.

7.4.2.3.8 Instrucciones para el correcto proceso de embalaje, almacenamiento y distribución.

7.4.2.3.9 Descripción del mecanismo de acción del dispositivo médico objeto de estudio.

7.4.2.3.10 Indicaciones sobre vencimiento (si correspondiere) o vida útil del producto médico.

7.4.2.3.11 Métodos de esterilización, validación e indicaciones necesarias para su reesterilización y reutilización (si corresponde).

7.4.2.3.12 Identificación del producto de investigación según normativa de cada Estado Parte.

7.4.2.4 Producto médico y funcionamiento

7.4.2.4.1 Descripción completa del producto médico y su mecanismo de acción, incluyendo toda información necesaria para su uso y aplicación.

7.4.2.4.2 Memoria científico-técnica que demuestre la validez y utilidad del producto médico para el fin al que se destina.

7.4.2.4.3 En el caso de productos que aplican algún tipo de energía, deberá aportar información específica sobre:

- Tipo de energía entregada.
- Densidad e intensidad de energía entregada.
- Caracterización de la energía entregada (amplitud, frecuencia, etc.).
- Órganos y/o tejidos sobre los que será aplicada.
- Área y modo de aplicación.
- Interacción con prótesis y otros elementos no biológicos que estén en contacto con el cuerpo.

7.4.2.4.4 Indicación de uso pretendida (si el producto médico objeto de investigación ya hubiere sido aprobado y/o comercializado para otra indicación, esta deberá detallarse).

7.4.2.4.5 Instrucciones de uso y/o aplicación del producto médico.

7.4.2.4.6 Descripción de posibles interacciones, eventos adversos, contraindicaciones y precauciones para su uso.

7.4.2.4.7 Detalle pormenorizado de las instrucciones necesarias para su reesterilización y reutilización, si correspondiere.

7.4.2.5 Estudios Preclínicos

El objetivo de presentar dicha información es demostrar que los dispositivos médicos utilizados en modelos experimentales no presentan riesgo significativo para su posterior utilización en humanos (estudios clínicos).

La información preclínica deberá ser presentada, sin excepción, cuando se deban realizar estudios clínicos en Productos Médicos.

Se deberá proporcionar información acerca de:

- Institución o Laboratorio (incluyendo la autorización de la autoridad competente para dicho fin)

- Investigadores responsables (incluyendo formación y experiencia adecuada). Asimismo, se deberán presentar los resultados de todos los estudios preclínicos que se hayan realizado según las características y tecnología asociada al dispositivo con el fin de recabar toda información necesaria referida a ensayos, tales como biocompatibilidad, toxicidad, genotoxicidad entre otros, seguridad eléctrica, compatibilidad electromagnética, ensayos mecánicos y validaciones. Para tal fin se deberá presentar la siguiente información:

7.4.2.5.1 Propósito del estudio

7.4.2.5.2 Descripción y justificación del Modelo y metodología elegido (Ensayos in vitro, in vivo, mecánicos, eléctricos y validación de Software).

7.4.2.5.2.1 Explicación detallada de la hipótesis que se desea comprobar.

7.4.2.5.2.2 Descripción de Materiales y Métodos:

- Plan experimental detallado y fundamentado.
- Justificación del modelo elegido.
- Identificación de/de los dispositivo/s médico/s empleado/s, indicando número de lote, número de serie, etc.
- In vivo: Deberá aportar toda la información correspondiente sobre los Animales utilizados y/o modelos substitutivos con indicación de número, especie, cepa, sexo, edad, peso, etc. y justificación de la especie utilizada.

7.4.2.5.3 Resultados

Resumen y análisis estadístico de los resultados obtenidos, en donde se incluyan los resultados intermedios y todo lo relacionado a los efectos esperados, los errores y/o fallas del uso del Producto en investigación.

7.4.2.5.4 Discusión y conclusión acerca de los Riesgos-Beneficios y de la relevancia de los hallazgos para la indicación terapéutica investigada, margen de seguridad y posibles efectos adversos en humanos.

El informe con los resultados y conclusiones del estudio debe estar fechado y firmado por los investigadores responsables.

7.4.2.6 Estudios Clínicos

Resumen de la experiencia Clínica previa correspondiente al dispositivo en investigación y a productos sanitarios que tengan características similares. Dicha información deberá incluir todo lo referido al historial de modificaciones si las hubiere, a eventos adversos relacionados e información sobre *recalls* emitidos.

7.4.2.7 Bibliografía