

Requisitos para estudios de Fase I y de primera vez en seres humanos

1 VISTO las Disposiciones ANMAT 6677/10 y 4008/17 y el Expediente
2 xxxxxxxxxxxx del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos,
3 Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

4 CONSIDERANDO:

5 Que la Disposición ANMAT 6677/2010 aprobó el Régimen de Buena
6 Práctica para Estudios de Farmacología Clínica con fines de registro. La Buena
7 Práctica Clínica es un estándar de calidad ético y científico internacional para el
8 diseño, conducción, registro e informe de ensayos en los que participan seres
9 humanos como sujetos.

10 Que la experiencia adquirida en la aplicación sistemática de la aludida
11 norma tornó necesaria la revisión y actualización de aspectos procedimentales y
12 reguladores a los fines de incorporar nuevos requisitos como así también agilizar
13 la evaluación de los trámites de autorización de estudios de farmacología clínica.

14 Que por lo expuesto en el párrafo anterior, ANMAT emitió en 2017 la
15 Disposición 4008 con el objetivo, entre otros, de asegurar la implementación
16 adecuada de los estudios de farmacología clínica de Fase I, a través de los más
17 altos estándares éticos y científicos, y minimizando los riesgos potenciales para
18 los voluntarios que participan en dichos estudios.

19 Que, nuevamente, la experiencia adquirida a partir de la aplicación de
20 esta última norma implica la necesidad de ajustar los requisitos para estudios de
21 farmacocinética, biodisponibilidad y farmacodinamia en función de un análisis de
22 riesgo, especialmente para discriminar aquellos riesgos conocidos de los riesgos
23 de fármacos que se administran por primera vez en seres humanos, y definir
24 con mayor precisión los mecanismos que permitan garantizar la seguridad para
25 los voluntarios sanos o enfermos que participan en ellos.

26 Que han tomado intervención de su competencia el Instituto Nacional
27 de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos.

28 Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N°
29 1490/92 y el Decreto N° 101/15.

30 EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
31 MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

32 DISPONE:

Requisitos para estudios de Fase I y de primera vez en seres humanos

33 ARTÍCULO 1°. DERÓGASE el Artículo 11° de la Disposición 4008/2017, el cual se
34 reemplaza con el siguiente texto:

35 **ARTÍCULO 11°. CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA LOS ESTUDIOS DE**
36 **FASE I Y DE PRIMERA VEZ EN SERES HUMANOS**

37

38 **11.1. Consideraciones generales**

39 La caracterización inicial de la seguridad, farmacocinética, biodisponibilidad y
40 farmacodinamia de los fármacos constituye un propósito de la llamada Fase I del
41 desarrollo de los medicamentos. Sin embargo, la necesidad de incrementar el
42 conocimiento del efecto del organismo sobre los fármacos, y viceversa, continúa
43 durante las siguientes fases de desarrollo y, por tanto, suelen coexistir estudios
44 de fase I con estudios de fases II y III, o se puede encontrar estudios de fases
45 siguientes con objetivos de farmacocinética, biodisponibilidad o farmacodinamia,
46 además de los de eficacia y seguridad.

47 El principal riesgo de un estudio de este tipo es una eventual reacción adversa
48 grave al fármaco (trastorno cardiovascular, anafilaxia, síndrome de liberación de
49 citoquinas, convulsiones, hipotensión u otras) y tanto el establecimiento donde
50 se realiza el estudio como el equipo de investigación que lo lleva a cabo deben
51 estar preparados para tratar una emergencia médica de esas características. Por
52 esto, Los estudios de Fase I, farmacocinética, biodisponibilidad y bioequivalencia
53 deberán realizarse sólo en establecimientos asistenciales con internación de 2° ó
54 3° nivel, categorizados y habilitados por la autoridad sanitaria de la jurisdicción,
55 e inscriptos en el Registro Federal de Establecimientos de Salud (REFES) según
56 Resolución M.S. 1070/09. Asimismo, todos los procedimientos del área o unidad
57 donde se llevarán a cabo estos estudios deberán estar establecidos por escrito
58 según se detalla en el apartado 11.2.2 de este Artículo.

59 Adicionalmente, la probabilidad de aparición de una reacción adversa grave en el
60 transcurso de un estudio clínico puede ser conocida/estimada o desconocida. Se
61 considera estimada cuando la sustancia ha sido ya aplicada en estudios previos,
62 y resulta desconocida cuando el fármaco se administra por primera vez en seres
63 humanos.

64 Esta situación particular de riesgo desconocido implica que todos los estudios de
65 primera vez en seres humanos deban realizarse en centros clínicos autorizados

Requisitos para estudios de Fase I y de primera vez en seres humanos

66 por ANMAT que, además de tener un área preparada para atender una posible
67 emergencia médica, deben garantizar el acceso inmediato a una terapia intensiva
68 dentro del mismo establecimiento.

69 **11.2. Requisitos para centros de farmacología clínica para estudios de**
70 **primera vez en seres humanos**

71 **11.2.1. Equipamiento y procedimientos de emergencia.**

72 a) Disponibilidad y mantenimiento de equipamiento y medicamentos apropiados
73 para asistir una emergencia médica. Como mínimo, un monitor multiparamétrico
74 portátil, un cabezal con provisión de oxígeno, aire comprimido y aspiración, y un
75 respirador con tubuladura preparado para asistencia respiratoria mecánica.

76 b) Carro de emergencia cuyo contenido y equipamiento cumpla lo establecido en
77 el POE correspondiente, y sea validado antes y durante la ejecución del estudio
78 por el investigador principal o un subinvestigador específicamente delegado para
79 esa tarea, registrando su contenido en una planilla foliada, fechada y firmada.

80 c) Monitoreo visual permanente de los pacientes internados, con área de control
81 central o sistema de control por cámaras de video.

82 d) Sector para el mantenimiento y preparación de los fármacos en investigación,
83 con acceso restringido y condiciones adecuadas de temperatura y control, bajo la
84 supervisión de un farmacéutico matriculado

85 e) Sala de acondicionamiento y conservación de muestras

86 f) Fuente suplementaria de energía eléctrica.

87 g) Control de ingreso al área limitado al personal y los participantes mientras se
88 desarrollen los estudios.

89 h) Baños de uso exclusivo para los participantes con ventilación adecuada, agua
90 fría y caliente con llave mezcladora y toallero de papel descartable.

91 **11.2.2. Procedimientos Operativos Estándar (POE).**

92 Los POE deben estar validados por el director del centro o autoridad competente,
93 identificar las fechas de redacción, aprobación y caducidad, y ser actualizados de
94 acuerdo a lo establecido en el POE de Redacción del centro. El establecimiento
95 debe contar, como mínimo, con los siguientes POE:

96 a) Redacción de POE.

97 b) Entrenamiento del personal en los POE.

98 c) Medidas para asegurar la adherencia al protocolo de los participantes.

Requisitos para estudios de Fase I y de primera vez en seres humanos

- 99 d) Monitoreo de participantes: control permanente con acceso visual desde área
100 de control central o por cámaras de video y especificación del tipo de personal
101 responsable por turnos de controles de signos vitales, antropometría y controles
102 específicos del protocolo, por ejemplo, electrocardiograma.
- 103 e) Ingreso y egreso de participantes al establecimiento. Los participantes deben
104 poseer algún tipo de identificación durante su internación.
- 105 f) Búsqueda, selección e incorporación de participantes.
- 106 g) Proceso de consentimiento informado.
- 107 h) Documentación de la historia clínica.
- 108 i) Provisión y documentación de las comidas.
- 109 j) Mantenimiento y calibración de instrumentos de medición de parámetros.
- 110 k) Manejo de la medicación en estudio, con un plan de contingencia en caso de
111 problemas en el almacenamiento.
- 112 l) Preparación, almacenamiento y traslado de muestras biológicas, con plan de
113 contingencia en caso de problemas en la conservación.
- 114 m) Manejo de eventos adversos y notificación al Patrocinador, Comité de Ética y
115 a ANMAT.
- 116 n) Manejo de emergencias médicas y de comunicación con la Unidad de Terapia
117 Intensiva del establecimiento.
- 118 o) Validación del carro de emergencia y entrenamiento del personal en su uso.
- 119 p) Normas de Bioseguridad para el personal y los participantes.

120

121 **11.3. Autorización de centros de farmacología clínica para estudios de**
122 **primera vez en seres humanos**

123 Una vez cumplidos todos los requisitos aplicables de la Disposición 6677/10 y la
124 presente, un centro clínico que prevea realizar estudios de primera vez solicitará
125 autorización a la Dirección de Registro y Evaluación de Medicamentos (DERM), la
126 cual planificará una inspección para evaluar el cumplimiento de los requisitos. Si
127 el resultado es favorable, ANMAT otorgará una autorización por Disposición para
128 realizar estudios de primera vez en seres humanos, con una vigencia de 5 (cinco)
129 años. Para la renovación de la autorización, el Centro deberá solicitar una nueva
130 inspección de la ANMAT.

Requisitos para estudios de Fase I y de primera vez en seres humanos

131 Los centros quedan igualmente sujetos a las inspecciones de Buena Práctica de
132 Investigación Clínica antes, durante o después de la realización de un estudio de
133 farmacología clínica según establece la Disposición ANMAT 6677/10, o la que la
134 modifique, complemente o reemplace en el futuro.

135 Los Centros Clínicos de Fase I autorizados en el marco de la normativa previa
136 conservan dicho estado por los mismos plazos que les fueron otorgados.

137 La solicitud de autorización debe incluir los siguientes documentos:

138 a) Nota de solicitud de autorización para centros firmada por el apoderado o el
139 representante legal y por el director del establecimiento o responsable asistencial
140 de la unidad.

141 b) Estatuto de constitución y/o acreditación de personería, que indique en qué
142 figura reside el poder o representación legal.

143 c) Constancia de designación del director del establecimiento o la unidad.

144 d) Constancia de la habilitación sanitaria vigente como establecimiento de salud
145 de 3er nivel con internación por la autoridad sanitaria jurisdiccional.

146 e) Constancia de inscripción en el Registro Federal de Establecimientos de Salud
147 (REFES)

148 f) Constancia de habilitación municipal con plano de evacuación y medidas de
149 seguridad aprobadas.

150 g) Procedimientos operativos estandarizados (POE) vigentes.

151

152 **11.4. Autorización de estudios de Fase I y primera vez en seres humanos**

153 El patrocinador deberá presentar una solicitud de reunión según Circular ANMAT
154 N° 001/11, la cual le será concedida dentro de un plazo no mayor de 15 (quince)
155 días hábiles administrativos.

156 Luego de la reunión, el patrocinador deberá presentar la solicitud de autorización
157 del estudio, adjuntando la documentación establecida por la Disposición ANMAT
158 6677/10, junto con el acta de la reunión, y las respuestas a las observaciones
159 y/o pedido de aclaraciones que correspondan. En el caso de estudios de primera
160 vez en humanos, se deberá indicar el centro de farmacología clínica autorizado
161 por ANMAT en el cual se prevé llevar a cabo el estudio. En el caso de estudios de
162 primera vez en edad pediátrica, aun cuando ya se hubieran realizado en adultos,
163 el centro deberá contar con UTI pediátrica.

Requisitos para estudios de Fase I y de primera vez en seres humanos

164 La DERM emitirá un informe técnico sobre la solicitud en el plazo de 20 (VEINTE)
165 días hábiles administrativos, y en el transcurso de 10 (DIEZ) días administrativos
166 hábiles adicionales se emitirá el acto administrativo correspondiente.

167 **11.4.1. El Protocolo**

168 Además de los requisitos generales de la Buena Práctica Clínica para Estudios de
169 Farmacología Clínica (Disposición ANMAT 6677/10), el protocolo de un estudio de
170 primera vez en seres humanos debe proveer la siguiente información:

171 a) Plan de dosificación incluyendo la duración, la dosis o los métodos para ser
172 utilizados para determinar la dosis y los criterios de incremento de la dosis.

173 b) Análisis de de riesgo y planes de contingencia para la participación de sujetos
174 en los estudios de primera vez en seres humanos.

175 **11.4.2. El Investigador**

176 Además de los requisitos generales de la Buena Práctica Clínica para Estudios de
177 Farmacología Clínica (Disposición 6677/10), aplicables a la responsabilidad de los
178 investigadores, el investigador principal de un estudio de primera vez en seres
179 humanos debe contar con experiencia en la realización de estudios de fases I y/o
180 II y, además, asegurar que:

181 a) El personal médico del estudio debe tener un nivel adecuado de experiencia y
182 entrenamiento, particularmente en el manejo del equipo de emergencia.

183 b) Asegurar supervisión médica y de enfermería de los participantes durante las
184 24 horas siguientes a la administración del fármaco en investigación.

185 c) El personal de enfermería debe tener formación universitaria.

186 c) La medicación debe ser manejada por un Farmacéutico matriculado.

187 d) Todo el personal debe estar registrado con nombre completo, DNI, número de
188 matrícula, función y firma en una planilla foliada y fechada al inicio y en los días
189 en que se requiera su actuación en el estudio, además de portar una tarjeta de
190 identificación con los mismos datos.

191 ARTICULO 2º- REGÍSTRESE. Dese a la Dirección Nacional de Registro Oficial para
192 su publicación en el Boletín Oficial, a la Dirección General de Asuntos Jurídicos y
193 a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos. Comuníquese a CAOIC,
194 CAEME, CILFA, COOPERALA, CAPGEN, CAPROFAC, FACAF, COFA y COMRA.
195 Publíquese en la página web oficial ANMAT.gov.ar. Cumplido, archívese.

196 Expediente: xxx

Requisitos para estudios de Fase I y de primera vez en seres humanos

197 DISPOSICIÓN N°