

1 **GUIA PARA USO DE ELEMENTOS**
2 **DESCENTRALIZADOS EN**
3 **ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA**
4 **CLÍNICA**

5
6
7
8 *Departamento de Ensayos Clínicos*

9 *Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro*
10 *de Medicamentos*

11 *INAME - ANMAT*
12
13

14 ***La presente guía proporciona recomendaciones relacionadas con los requisitos de***
15 ***ANMAT para el uso de elementos descentralizados en estudios de farmacología***
16 ***clínica. Los requisitos reglamentarios de ANMAT son los mismos que para los***
17 ***ensayos clínicos tradicionales y se encuentran establecidos en la normativa vigente***
18 ***sobre Buenas Prácticas Clínicas en Estudios de Farmacología Clínica.***

19

20

21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

ÍNDICE

Tabla de contenido

Consideraciones generales	4
1. Roles y responsabilidades	5
1.a Patrocinador.....	5
1.b Investigador	6
2. Consentimiento informado.....	7
3. Producto en investigación.....	8
4. Procedimientos del estudio	8
5. Software.....	9
6. Registro de datos clínicos.....	10
Bibliografía	11

39

40 **Listado de abreviaturas**

41

42

ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
CEI	Comité de Ética en Investigación
COVID-19	Enfermedad por Coronavirus
EA	Evento adverso
ECD	Ensayos Clínicos Descentralizados
EFC	Estudios de Farmacología Clínica
eFDCs	Formularios electrónicos de datos clínicos (FDC)
PI	Producto de Investigación
POE	Procedimiento Operativo Estándar

43

44

45 **Consideraciones generales**

46 Los diseños y metodologías de estudios de farmacología clínica innovadores ofrecen
47 oportunidades y desafíos en la búsqueda de aplicar el progreso tecnológico y científico, con
48 el fin de facilitar el acceso a ellos y recrear un ámbito más conveniente para el participante.

49 El advenimiento de la pandemia COVID-19 ha impulsado la utilización de herramientas
50 digitales y elementos descentralizados que autoridades regulatorias internacionales y
51 patrocinadores reconocen como integrantes de lo que se denomina Ensayos Clínicos
52 Descentralizados (ECD).

53 Esta experiencia ha generado cambios y nuevas propuestas. Algunas agencias regulatorias
54 han expresado su posición sobre estos estudios contemplando la normativa vigente e
55 independientemente de cualquier emergencia en salud garantizando la seguridad, los
56 derechos y la dignidad de los participantes en el ensayo, así como la confiabilidad de los
57 datos obtenidos mediante algunos de los nuevos elementos de los ECD.

58 Un ECD se refiere a un ensayo clínico en el que algunas o todas las actividades relacionadas
59 con el mismo ocurren en lugares distintos a los sitios de ensayos tradicionales. El uso de
60 algunos elementos descentralizados da lugar a los ECD híbridos. La descentralización es
61 posible gracias al avance de los dispositivos digitales, la telemedicina y una atención médica
62 más móvil y local. Incluye aspectos tales como visitas médicas y de enfermería domiciliarias,
63 monitoreo y diagnóstico remotos y envío directo al paciente del producto de investigación
64 del estudio.

65 La idoneidad de uso de elementos descentralizados en estudios clínicos depende del
66 análisis de muchas variables tales como el diseño del ensayo clínico, la población a incluir, la
67 patología en estudio, el producto en investigación y su avance en el desarrollo, entre otros.

68 Los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los participantes del ensayo deben
69 protegerse y prevalecer sobre todos los demás intereses. Es fundamental el respeto de la
70 autonomía de los participantes y de su posibilidad de uso de elementos descentralizados
71 por lo que se deben ofrecer opciones y alternativas para evitar la exclusión de algunos
72 grupos y el consecuente sesgo en los resultados del estudio.

73 Los beneficios de realizar ECD contemplan un ensayo clínico más eficiente, una mayor
74 diversidad y la posibilidad de incorporación de sujetos con movilidad reducida, permitiendo
75 así el ingreso de una población más representativa de todo el territorio nacional. Asimismo,
76 en los estudios de enfermedades raras, de poblaciones más pequeñas y geográficamente
77 dispersas, los ECD ofrecen a los sujetos elegibles mayores posibilidades de ser incluidos. La
78 implementación de elementos descentralizados en la realización de un ensayo clínico no
79 debe generar mayores riesgos para la seguridad, los derechos y el bienestar de los
80 participantes que un ensayo clínico tradicional.

81

82 **1. Roles y responsabilidades**

83 Por razones de transparencia, y para facilitar la evaluación del ensayo clínico por parte de
84 las autoridades y los comités de ética en investigación, en la presentación de la solicitud del
85 protocolo del ensayo clínico, debe incluirse un listado de los elementos descentralizados
86 previstos con su fundamentación y un análisis de riesgo beneficio para su aplicación.

87 Debe existir un plan de contingencia específico para minimizar el impacto de cualquier
88 riesgo, por ejemplo, el mal funcionamiento de una herramienta digital o la interrupción de
89 una visita descentralizada prevista, para los elementos descentralizados identificados como
90 críticos para la calidad. También se considerará el entrenamiento de los participantes que
91 no estén en condiciones de acceder a algunas de las herramientas como, por ejemplo,
92 ingreso de información en plataformas electrónicas y método alternativo a ser utilizado.

93 La introducción de elementos descentralizados en un ensayo clínico puede tener un impacto
94 relevante en la realización del estudio, por lo tanto, debe documentarse claramente qué
95 tareas se realizan, cuándo, por quién y en qué entorno (a modo de ejemplo, en el sitio
96 clínico, en el domicilio del participante del ensayo) y cómo se logra la supervisión requerida
97 por parte del patrocinador y/o supervisión por parte del investigador.

98 La descripción general del flujo de trabajo de estas diferentes tareas y acciones que se
99 realizarán dentro del ensayo debe incluirse en el protocolo y, con más detalle, en un
100 documento anexo al protocolo.

101 Para propósitos de inspección, debe haber una ubicación física en el centro de investigación
102 donde estén accesibles todos los registros relacionados con el ensayo clínico y donde el
103 personal del ensayo pueda ser entrevistado.

104

105 **1.a Patrocinador**

106 Las responsabilidades del patrocinador en ECD son las mismas que en los ensayos clínicos
107 tradicionales basados en el centro de investigación. Debido a que los ECD pueden involucrar
108 servicios contratados, los patrocinadores deben garantizar la coordinación adecuada de las
109 actividades descentralizadas (p.ej. Personal de Salud local, envío directo del Producto en
110 Investigación [PI] a los participantes)

111

112 El patrocinador debe describir en el protocolo del ensayo, o en un documento anexo como
113 guías o manuales, cómo se implementarán los aspectos operativos del ECD. Esta descripción
114 debe cubrir, pero no limitarse a, lo siguiente:

115 a. Visitas programadas y no programadas (remotas o presenciales, según
116 corresponda)

117 b. Transmisión de informes sobre los procedimientos del estudio realizados en
118 diferentes lugares (p. ej., imágenes médicas, análisis de laboratorio clínico y
119 procedimientos realizados en el domicilio de los participantes del ensayo)

- 120 c. Entrega del PI en el domicilio de los participantes del ensayo, si corresponde, y su
121 responsabilidad por el PI
- 122 d. Seguimiento de la seguridad y manejo de eventos adversos
123
- 124 - Plan de monitoreo
125 El patrocinador debe asegurar el monitoreo adecuado del ensayo clínico. Como en
126 cualquier ensayo clínico, puede usar una variedad de enfoques para monitorear ECD
127 y el plan de monitoreo para el ensayo debe basarse en la evaluación de riesgos del
128 patrocinador. El plan de monitoreo del estudio clínico debe:
129
- 130 a. Describir cómo se implementará el monitoreo para evaluar el cumplimiento del
131 protocolo y la calidad e integridad de los datos,
132 b. Especificar la frecuencia con la que se revisarán los registros del ensayo clínico y
133 los documentos fuente, y
134 c. Destacar cualquier aspecto específico relacionado con procedimientos de ECD

135 El plan de monitoreo de seguridad debe tener en cuenta la naturaleza descentralizada del
136 ensayo clínico y garantizar que los eventos adversos (EA) se aborden adecuadamente.

137 El patrocinador debe asegurarse de que el proveedor de servicios contratado esté calificado
138 y tenga experiencia en las tareas que realiza para el ensayo. Cuando las tareas delegadas
139 sean responsabilidad del investigador, esto debe reflejarse en el contrato entre el
140 patrocinador y el investigador, para que el investigador conozca y pueda estar de acuerdo o
141 no con la calificación del proveedor del servicio.

142 **1.b Investigador**

143 El investigador es responsable de la conducción del ECD incluida la planificación, el inicio, la
144 realización, el registro, la supervisión, la evaluación, el análisis y la presentación de
145 informes, según corresponda.
146

147 Las características descentralizadas del ensayo clínico pueden requerir capacitación
148 adicional, coordinación y procedimientos operativos estándar para asegurar una
149 implementación consistente. La supervisión del personal delegado para realizar actividades
150 relacionadas con el ensayo incluye verificar que estas actividades y/o tareas delegadas se
151 lleven a cabo de acuerdo con el protocolo y las reglamentaciones aplicables.
152

153 Cuando lo permita el protocolo, el investigador puede delegar actividades a personal local,
154 próximo al domicilio del participante del estudio, para realizar procedimientos relacionados
155 con el estudio que requieren interacciones en persona con participantes del estudio (p. ej.,
156 exámenes físicos y otros procedimientos médicos). Estos procedimientos pueden llevarse a
157 cabo en el domicilio de los participantes o en otros centros de salud locales debidamente
158 habilitados, según lo especificado en el protocolo.
159

160 El investigador debe asegurarse de que el proveedor de servicios esté debidamente
161 capacitado en las tareas específicas del ensayo que debe realizar, cuando estas tareas se
162 refieran a la atención médica de los participantes del ensayo o sean responsabilidad del
163 investigador.

164

165 Las videoconferencias y otras tecnologías pueden ser útiles para permitir que el investigador
166 supervise y entrene al personal del ensayo clínico que realiza las actividades descritas en el
167 protocolo (p. ej., fotografiar lesiones, colocar equipos portátiles) en el domicilio de los
168 participantes.

169

170 El participante del ensayo debe estar bien informado y recibir detalles de contacto para
171 todas las situaciones necesarias, incluido a quién contactar para casos de necesidad y
172 también para fallas del dispositivo o preguntas sobre visitas domiciliarias.

173

174

175 **2. Consentimiento informado**

176 Un aspecto importante de un ensayo clínico es que los posibles participantes den
177 voluntariamente su consentimiento informado para participar y para hacerlo, el participante
178 potencial necesita recibir información adecuada. El consentimiento informado no sólo tiene
179 importancia ética y jurídica: una buena comunicación entre el investigador y el participante
180 en el estudio es beneficiosa para la confianza mutua y puede promover el cumplimiento del
181 ensayo.

182 El Consentimiento informado electrónico, constituye un salto tecnológico cualitativo que
183 facilita la comprensión de los objetivos y eventuales riesgos y beneficios para que la persona
184 invitada a participar del estudio adopte la decisión mejor informada posible. En nuestro
185 país, se puede utilizar como una herramienta de apoyo para brindar la información del
186 estudio, no obstante, se debe mantener el contacto directo con el participante y, en
187 cumplimiento con la legislación local vigente, la firma deberá ser llevada a cabo en forma
188 manuscrita en el documento físico. Todo el proceso debe ser adecuadamente documentado
189 en la historia clínica de acuerdo a lo establecido en la normativa vigente de buenas prácticas
190 clínicas (BPC) en EFC de ANMAT..

191 Como parte del proceso de obtención del consentimiento informado, se considera esencial
192 que se lleve a cabo una comunicación cara a cara entre el posible participante del ensayo y
193 el investigador, o una persona calificada designada por el investigador.

194 El consentimiento informado debe describir quién tendrá acceso a la información de
195 salud personal del participante del ensayo obtenida durante el ECD y debe incluir los
196 elementos descentralizados que se proponen utilizar ofreciendo alternativas. Asimismo,
197 los participantes deben estar informados sobre cómo proceder ante eventos adversos y
198 los pasos a seguir.

199

200 3. Producto en investigación

201 En un ECD puede existir la opción de entregar el PI desde el centro de investigación al
202 domicilio del participante.

203 Para determinar si la administración requiere de supervisión personal por parte del
204 investigador en el centro de investigación se debe considerar:

205 - la naturaleza, vía de administración y condiciones de preparación y almacenamiento del
206 PI

207 - si el PI se encuentra en etapas tempranas del desarrollo

208 - si el PI tiene un perfil de seguridad de alto riesgo

209

210 Cuando el perfil de seguridad del PI está bien caracterizado, no es de alto riesgo y no
211 implica un monitoreo especializado durante el período inmediato posterior a la
212 administración, puede considerarse el envío de la medicación al domicilio del participante.

213 El patrocinador tiene la responsabilidad general del proceso, y los contratos o acuerdos
214 deben reflejar la conformidad del investigador principal con las responsabilidades que le
215 corresponden.

216

217 La logística del producto en investigación debe cumplir con las Buenas Prácticas de
218 Distribución y el procedimiento se debe documentar de acuerdo con lo establecido en la
219 normativa vigente sobre BPC en EFC de ANMAT para el manejo del PI. En el centro de
220 investigación debe estar disponible el correspondiente POE y en el documento de
221 delegación del investigador, deben estar registrados el farmacéutico responsable de la
222 logística y el personal de salud intervinientes.

223

224 El investigador debe hacer un seguimiento para asegurarse de que el PI es recepcionado en
225 condiciones adecuadas y en tiempo y forma en el domicilio y se administra de acuerdo con
226 las instrucciones dadas oportunamente.

227

228 Durante el proceso de consentimiento informado, debe informarse a los participantes en el
229 ensayo que sus datos de contacto se utilizarán para la entrega del PI en su domicilio. Los
230 detalles sobre el uso de los datos de contacto deben figurar en la información del
231 participante.

232

233 4. Procedimientos del estudio

234

235 En un ECD, los procedimientos relacionados con el ensayo clínico pueden tener lugar fuera
236 del sitio del ensayo clínico, como en el domicilio del participante del ensayo.

237

238 Estos procedimientos pueden ser realizados por el participante del ensayo, el personal del
239 investigador que visita al participante del ensayo en su casa o una persona contratada para

240 el ensayo, entrenada y delegada para realizarlos. Las actividades relacionadas con el
241 ensayo que son exclusivas de la investigación y/o requieren de un entrenamiento y/o
242 llenado de formulario/s o documentación específicos para el estudio, deben ser realizadas
243 por personal del ensayo calificado que haya recibido la capacitación adecuada. Cuando
244 corresponda, tanto el personal como los participantes del ensayo deben recibir
245 capacitación sobre cómo realizar o participar en una visita de telemedicina.

246

247 Se debe analizar la posibilidad y respetar la voluntad de los participantes de utilizar
248 tecnologías aplicadas a los ECD. Asimismo, deben ser instruidos para el uso de dichas
249 tecnologías y transmitirles la necesidad de ponerse en contacto directo con el
250 investigador/centro en caso de cualquier problema, principalmente, de seguridad.

251

252 En lo que respecta a las visitas remotas/domiciliarias se enuncian a continuación algunos
253 requisitos mínimos:

254 - estar claramente descritas en el protocolo y en el consentimiento informado y ser
255 opcionales para el participante

256 -no implicar riesgos para los sujetos

257 -ser realizadas por personal delegado con experiencia, conocimiento y capacitación
258 adecuados.

259 - involucrar al investigador en la capacitación del personal delegado

260 - llevarse a cabo bajo un procedimiento escrito

261

262 Debe haber un POE establecido para informar y manejar los eventos adversos observados
263 por el participante del ensayo o por cualquier persona delegada durante las visitas
264 domiciliarias. Los participantes del ensayo deben poder comunicarse con el personal del
265 centro de investigación para consultas, informar un evento adverso y/o solicitar una visita
266 no programada.

267

268 **5. Software**

269 El software para respaldar la realización de ECD se puede ejecutar a través de una variedad
270 de plataformas (p. ej., tabletas, teléfonos celulares, computadoras personales).
271

272 El software se puede usar para realizar múltiples funciones para administrar las operaciones
273 de ECD, que incluyen:

274 - Administrar el consentimiento informado electrónico (p. ej., mantener versiones
275 aprobadas del consentimiento informado, documentar la aprobación del CEI,
276 archivar formularios firmados).

277 - Capturar y almacenar informes del personal de ensayos remotos, proveedores de
278 salud locales y laboratorios clínicos locales.

- 279 - Manejo de formularios electrónicos de datos clínicos (eFDCs).
280 - Programación de visitas del estudio y otras actividades relacionadas con ECD.
281 - Seguimiento del PI, que se envía directamente a los participantes del estudio.

282 Se debe proporcionar capacitación a todas las personas intervinientes (p. ej., personal del
283 ensayo, profesionales de la salud locales y participantes del ensayo) que deben utilizar un
284 software para respaldar la realización del ECD.

285

286 **6. Registro de datos clínicos**

287 Se deberán tomar las medidas necesarias para preservar la integridad de los registros de los
288 datos obtenidos en el domicilio o con modalidad remota y proporcionar la identificación de
289 los documentos, el historial de versiones, la búsqueda y la recuperación de datos y permitir
290 la revisión por parte del investigador principal pudiendo efectuar observaciones en la
291 historia clínica del centro de investigación, considerando que tiene la responsabilidad última
292 sobre las decisiones médicas. Se debe garantizar la transferencia segura de datos remotos.

293 El personal delegado para realizar los procedimientos a través de elementos ECD debe
294 generar el correspondiente documento fuente establecido en un procedimiento operativo
295 que deberá ser archivado y vinculado en tiempo y forma a la historia clínica del participante
296 del centro de investigación.

297 Se deberá respetar la frecuencia de la revisión por parte del investigador de los datos
298 generados a distancia, teniendo en cuenta la seguridad y bienestar de los participantes así
299 como tener conocimiento del tipo de alertas que puedan ocurrir relacionadas a eventos
300 adversos, con el fin de tomar las decisiones médicas oportunas

301

302

303

304

305 **Bibliografía**

306 1-Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)
307 [Internet]. Disposición 6677/10 - Régimen de Buena Práctica Clínica para estudios de
308 farmacología clínica. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/normativa/
309 nacional/disposici%C3%B3n-6677-2010-174557](https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-6677-2010-174557)

310 2- Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) -
311 Reflexiones sobre Ensayos Clínicos Descentralizados (ECD) Internet Disponible en:
312 [https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-
313 farmacologicas/ensayos-clinicos-descentralizados-eed](https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/ensayos-clinicos-descentralizados-eed)

314 3-European Medicines Agency (EMA)-Facilitating Decentralised Clinical Trials in the EU
315 Internet. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/news/facilitating-decentralised-
316 clinical-trials-eu](https://www.ema.europa.eu/en/news/facilitating-decentralised-clinical-trials-eu)

317 4- European Medicines Agency (EMA) – Documento de recomendaciones sobre elementos
318 descentralizados en los ensayos clínicos. Versión 01, 13 de diciembre de 2022 Internet
319 Disponible en: [https://health.ec.europa.eu/latest-updates/recommendation-paper-
320 decentralised-elements-clinical-trials-2022-12-14_en](https://health.ec.europa.eu/latest-updates/recommendation-paper-decentralised-elements-clinical-trials-2022-12-14_en)

321 6-Food and Drug Administration (FDA) - Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological
322 Products, and Devices, Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders – Draft
323 Guidance – May 2023 Internet Disponible en: [https://www.fda.gov/regulatory-
324 information/search-fda-guidance-documents/decentralized-clinical-trials-drugs-biological-
325 products-and-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/decentralized-clinical-trials-drugs-biological-products-and-devices)

326 7- Ley 26.529 Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de
327 la Salud.

328

329

330

331

332