

## Disposiciones emitidas en la República Argentina para la realización de ensayos clínicos con medicamentos

### Regulations issued in the Republic of Argentina for conducting clinical trials on drugs

Maykel Pérez Machín<sup>I</sup>; Celso Arabetti<sup>II</sup>

IProfesor Auxiliar. Investigador Agregado. Coordinador Provincial de Ensayos Clínicos. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Santa Clara, Cuba.

IIDoctor en Medicina. Director de Investigaciones Clínicas de Medical Brokers. Ciudad de Buenos Aires, Argentina

---

#### RESUMEN

En 1996 surge la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización que provee un estándar unificado entre la Unión Europea, Japón y Estados Unidos acerca de la metodología a emplear en estudios de farmacología clínica con medicamentos, para facilitar la aceptación mutua de los datos obtenidos, establece, además, que estos deben conducirse de acuerdo a los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki. Dentro de la investigación clínica farmacológica, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina ha dictado recientemente varias disposiciones relacionadas con la ejecución de ensayos clínicos en ese país. A pesar de existir una guía unificada de Buenas Prácticas Clínicas, se dispone de varias restricciones locales en el entorno regulador de Argentina, por lo que el conocimiento de su marco normativo, es de vital importancia para establecer lazos cooperativos entre distintas industrias farmacéuticas, en aras de obtener registros sanitarios en los diferentes países. En este artículo se ofrece una actualización sobre las principales disposiciones establecidas por la agencia reguladora argentina para desarrollar ensayos clínicos con medicamentos.

**Palabras clave:** Ensayos clínicos, medicamentos, regulaciones.

---

#### ABSTRACT

---

The Good Clinical Practice Guideline emerged in 1996 in the International Conference on Harmonization that provides a unified standard for the European Union, Japan and the United States about the methodology to be used in clinical pharmacological studies with drugs. It facilitates the mutual acceptance of collected data and also lays down that these studies should be conducted in conformity with the Declaration of Helsinki. Within the clinical pharmacological research, the National Administration of Drug, Food and Medical Technology of the Republic of Argentina has recently enacted several regulations regarding the performance of clinical assays in the country. Despite this unified Good Clinical Practice guideline, there are several local restrictions in the regulatory setting in Argentina, so being aware of the normative framework of that country is of vital importance to establish cooperation ties between the various pharmaceutical industries and to obtain health registration in the different countries. This article offers an updating on the main regulations of the Argentine regulatory body to conduct clinical assays with drugs.

**Key words:** Clinical assays, drugs, regulations.

---

## INTRODUCCIÓN

Una de las funciones de las autoridades sanitarias en el mundo es proteger los intereses de los pacientes que participan en un ensayo clínico (EC) y exigir el cumplimiento de un conjunto de recomendaciones que se conocen como las Normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), las cuales son estándares éticos y científicos internacionalmente aceptados que establecen indicadores para el diseño, conducción, registro y reporte de los estudios que involucran la participación de seres humanos y cuyo cumplimiento asegura que sus derechos, bienestar, seguridad y dignidad sean protegidos y respetados.<sup>1</sup>

A lo largo de los años se han establecido regulaciones en la investigación clínica en numerosos países, lo que enfatiza la necesidad de armonizar los sistemas de regulación entorno a los medicamentos entre las diferentes agencias del mundo. De no existir la armonización, la investigación y evaluación de nuevos productos farmacéuticos cuyo objetivo final es el registro sanitario, estaría afectada en todos los sentidos. Con este fin se celebró por primera vez en Bruselas 1991 la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la que desde entonces se ha venido celebrando cada dos años con la participación de la Comunidad Europea, EE.UU., Japón y países invitados con el objetivo de discutir estos aspectos.<sup>2</sup>

Muchos países latinoamericanos disponen de políticas reguladoras que garantizan la seguridad de los nuevos productos biológicos y biotecnológicos que se evalúan clínicamente en seres humanos. Entre las agencias reguladoras latinoamericanas están el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil, la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos de (CECMED) de Cuba y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina. El fortalecimiento de la capacidad nacional para garantizar

---

el control y vigilancia sanitaria de estos nuevos productos es un paso de avance para el desarrollo de las agencias reguladoras.<sup>3,4</sup>

En 1985 surge en la República Argentina la Disposición 3916/ 85, que norma cómo solicitar autorización para realizar estudios e investigaciones en el campo de la farmacología clínica, pero no fue hasta el año 1992 que quedó constituida la agencia reguladora ANMAT a causa de un desastre sanitario derivado de la preparación de propóleos.<sup>5,6</sup>

En 1996, esta entidad emite su Disposición 4854/ 96 en relación con las BPC, la que tras la difusión de las normas internacionales de ICH, fue sustituida por la Disposición 5330/ 97 "Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica."

En la República Argentina, desde que la ANMAT comenzó a regular las actividades relacionadas con los medicamentos, se han incrementado los ensayos clínicos, muchos de ellos, estudios multinacionales.<sup>7,8</sup>

Para disponer de un marco regulador adecuado y pertinente, la ANMAT puso en vigencia varias regulaciones, todas en consonancia con la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), para facilitar el registro sanitario en estos grandes mercados de medicamentos.<sup>7-9</sup>

Las autoridades sanitarias, las instituciones académicas y de investigación son entonces las herramientas válidas de la sociedad para controlar y regir el proceso de investigación de nuevos fármacos debiendo así velar por una metodología correcta y por el aprovechamiento al máximo de los resultados obtenidos en la investigación clínica y evitar conclusiones sesgadas de los resultados. Por todo lo anterior, es propósito de este trabajo ofrecer una actualización sobre las principales disposiciones vigentes para realizar ensayos clínicos con medicamentos en la República de Argentina.

## **DISPOSICIONES EMITIDAS ENTRE 1997 y 2009**

La creación de la ANMAT en el decreto No. 1490 del 20 de agosto de 1992 le confiere a esta entidad la función de representar al Estado Nacional en cuanto a políticas de salud y establece varias disposiciones que se detallan a continuación:

### **Disposición 5330/97**

Regula la realización de los ensayos clínicos en Argentina. Establece el régimen de Buenas Prácticas de Investigación en estudios de farmacología clínica y contempla los siguientes apartados:<sup>5,6</sup>

- Ámbito de aplicación y alcances.
  - Responsabilidades de los diferentes actuantes en la investigación.
  - Información preclínica de la droga.
  - Protocolo de la droga.
  - Aprobación por un Comité de Ética.
-

- Modelo de Consentimiento Informado Escrito.
- Aprobación del Comité de Investigación del Centro.
- Antecedentes y carta de compromiso del investigador.
- Plan de monitoreo del estudio.

Que esta Administración Nacional aprobó mediante Disposición ANMAT. No. 5330/97 el Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica, con el objetivo sustantivo de garantizar el máximo cumplimiento de las reglas establecidas, tanto nacionales, como internacionales, en materia de normas y valores éticos y jurídicos en estudios de investigación en farmacología clínica.

Sus alcances fundamentales son: investigaciones en farmacología clínica en fases I, II, III y dentro de fase IV: nueva indicación, nueva posología, biodisponibilidad, bioequivalencia y otros estudios de farmacocinética, incidencia específica de efectos adversos, estudios que utilizan grupo placebo como control, estudios en poblaciones especiales tales como neonatos, infantes, adolescentes y ancianos.

Los estudios que quedan exentos en esta norma son los estudios abiertos, controlados, con otra droga activa (comparativa), con drogas ya aprobadas para la indicación que se desee estudiar y con similar posología a la estudiada; estudios abiertos para comparar la actividad terapéutica de dos formas farmacéuticas ya aprobadas, estudios farmacoeconómicos, estudios que cuantifican indicadores bioquímicos con drogas ya aprobadas en esa indicación y esa posología y cuyo objetivo no es el estudio de la eficacia de la droga.

Los estudios que no requieran aprobación de la ANMAT, deberán contar con las aprobaciones de un Comité de Ética y del Comité de Docencia e Investigación del centro en donde será efectuado el estudio. En estos casos, se notificará a la ANMAT de la iniciación del estudio mediante una nota que tendrá carácter de declaración jurada.

La ANMAT emite posteriormente la Disposición 2124/2005 que modifica la Disposición 5330/97 en lo que respecta a reportes de seguridad de los estudios clínicos. Esto se debe a que desde la Institución se aprecia la necesidad de adecuar dichos reportes en forma, contenido y tiempos, de acuerdo a lo establecido a nivel internacional, en consonancia con el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y ICH.

La ANMAT ha dictado paulatinamente otras normas acerca de los ensayos.

La Disposición ANMAT No. 5330/97 establece varios requerimientos éticos, "Los investigadores principales deberán garantizar la participación de un Comité de Ética independiente de los investigadores que intervienen en el ensayo clínico. Los mismos estarán compuestos por personas provenientes de diferentes ámbitos, incluyendo profesionales de distintas disciplinas y personas o entidades de probada trayectoria en aspectos relacionados con la ética y la defensa de los derechos humanos."

### **Disposición 3436/98**

Regula las modificaciones a los estudios clínicos ya autorizados.<sup>6</sup>

---

Establece que si una vez autorizado el ensayo clínico y puesto en ejecución, surgen situaciones que motivan al patrocinante o al investigador principal, la realización de modificaciones al protocolo ya aprobado originalmente se debe exigir:<sup>6</sup>

- Que las modificaciones se realicen en base a evidencias de centros internacionales coordinadores o de la propia experiencia local, destinadas a brindar inmediata y mayor protección a los pacientes o voluntarios incluidos en la investigación, buscando minimizar efectos secundarios y reacciones adversas a través de mejores y más frecuentes controles, o reducción y espaciamiento de medicación.

- Por alguna circunstancia se torna conveniente la importación adicional de cantidades razonables de medicamentos o placebos, a las cantidades autorizadas por la ANMAT, por errores iniciales en los cálculos, necesarias para no interrumpir la secuencia terapéutica.

- En ciertos casos, cuando se requiere la exportación adicional de material biológico en cantidades superiores a las originalmente previstas en la autorización otorgada, estos deben conservar una cadena de frío.

En Cuba todas las modificaciones realizadas a un protocolo de ensayo clínico deben contar con la aprobación del CECMED en aras de velar por los derechos, el bienestar y la seguridad de los sujetos en experimentación.<sup>10</sup>

### **Disposición 3112/2000**

Se refiere a la incorporación y desvinculación de establecimientos de salud e investigadores de la Comisión Evaluadora y Asesora de Ensayos Clínicos.<sup>6</sup>

- Establece que bajo determinadas situaciones relacionadas con las modificaciones en los ensayos clínicos, serán conformadas con la firma de por lo menos tres miembros de la Comisión Evaluadora y Asesora de Ensayos Clínicos, sin mediar ulterior trámite.

### **Disposición 690/2005**

Se refiere a la guía de inspecciones a investigadores clínicos.<sup>6</sup>

- Establece el objetivo de la guía de inspecciones a los investigadores clínicos, su alcance y procedimientos.

- Detalla el proceso de inspecciones que comprende la selección del estudio, inspector, preparación para la inspección y su agenda, comunicación, conducción, reporte y resultado de la inspección.

En el caso particular de Cuba se define la realización de auditorías e inspecciones a los ensayos clínicos. Según los procedimientos del Centro Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) se establecen las siguientes etapas:

- Inicio y preparación de la auditoría.

- Ejecución de la auditoría.

- Documentación de la auditoría.

- Terminación de la auditoría.

- Seguimiento de acciones correctivas.

La inspección tiene características muy similares a la auditoria pero, en este caso es realizada por la Agencia Reguladora (CECMED), en la que se hace una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y cualquier otro expediente relacionado con el ensayo clínico.

### **Disposición 1067/2008**

Regula el reporte de las reacciones adversas medicamentosas serias e inesperadas (RAMSI) ocurridas en el país.<sup>6</sup>

- El patrocinador debe asegurar que todas las RAMSI que sean reportadas por los investigadores del estudio, sean enviadas a la ANMAT en un plazo de 15 días hábiles, a partir de la toma de conocimiento del patrocinador.
- Cuando las RAMSI sean fatales o amenacen la vida deberán ser reportadas en un plazo de 7 días hábiles, a partir de la toma de conocimiento del patrocinador.
- Los reportes iniciales deberán ser seguidos por reportes detallados, dentro de los 14 o 7 días hábiles posteriores, respectivamente. En dicho reporte deberá aparecer el balance riesgo-beneficio para el fármaco en estudio y con respecto a las indicaciones en el país. Deberá detallarse si hay reportes similares con esta droga en otros individuos (dentro y fuera del país).
- Se aceptará un único reporte de RAMSI por droga, haciendo referencia a todos los expedientes y disposiciones aprobatorias por parte de la ANMAT de estudios que se están realizando en el país con dicha droga.
- El patrocinador debe comunicar inmediatamente a los investigadores, al Comité de Ética y a Docencia e Investigación que aprobaron el estudio, de todas las RAMSI ocurridas en otros centros de investigación del país.
- El patrocinador debe comunicar a los investigadores, al Comité de Ética y a Docencia e Investigación que aprobaron el estudio, con toda la información relevante con respecto al producto en un plazo no mayor de 15 días hábiles a partir de la recepción inicial de la información por parte del patrocinante.
- Cuando las RAMSI ocurran en ensayos clínicos a doble ciego, se deberá develar el código de tratamiento de ese paciente concreto a los efectos de la notificación. Siempre que sea posible se mantendrá el carácter ciego para el investigador y para las personas encargadas del análisis e interpretación de los datos.
- Las reacciones adversas atribuibles al placebo no están sujetas a este sistema de notificación individualizada.

Esta disposición en relación con los eventos adversos difiere en algunos aspectos de la norma cubana establecida en los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CENCEC, que establece lo siguiente:

El Investigador Clínico es el responsable de notificar de forma inmediata (antes de las 24 h) los eventos adversos (EAs) graves inesperados al Promotor.

Los EAs graves inesperados además de reportarse en el Cuaderno de Recogida de Datos se notificarán al Centro de Investigación por Contrato, a la Agencia

---

Reguladora, al Promotor y al Comité de Ética y Revisión, según se indica a continuación:

- El Investigador Clínico reportará su ocurrencia al Asistente de Investigación Clínica, Gerente de Proyecto y al Consejo Científico y Comité de Ética Institucional, en las primeras 24 h después de producirse el evento adverso.
- El Asistente de Investigación Clínica reportará su ocurrencia a la Agencia Reguladora y al Promotor tan pronto como sea posible en los plazos entre 7-15 días calendarios, según sea el tipo de reacción.
- El Asistente de Investigación Clínica y el Gerente de Proyecto reportarán al Comité de Ética y Revisión.

El reporte expedito lo deberá llenar el Investigador Clínico y se enviará al Promotor y a la Agencia Reguladora mediante el Modelo de Reporte Expedito, del cual se obtendrán 3 copias. La información necesaria para completar el reporte será recolectada por el Asistente de Investigación Clínica en el transcurso de una visita al sitio de investigación, por teléfono, fax o correo electrónico. Se deberá consultar el Manual de Instrucciones al Investigador Clínico para mayor información.

Todos los fallecimientos de los pacientes, independientemente de la relación de causalidad, deben ser reportados al centro promotor. Se debe ofrecer información sobre la posible causa del fallecimiento.

### **Publicación de ensayos clínicos**

En correspondencia con las normas internacionales establecidas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), en mayo del año 2007 los editores de las revistas procesadas en las bases datos LILACS y SciELO comenzaron a exigir a las revistas que publican ensayos clínicos que, en sus instrucciones a los autores, apareciera la advertencia de la necesidad del registro previo de los ensayos clínicos cuyos resultados pretendieran publicarse en las bases de datos creadas a esos efectos, así como la necesidad de señalar explícitamente en el texto del trabajo su número de identificación según la base donde se registró como condición para la aceptación de los manuscritos para su evaluación.

Muy a tono con estas normas internacionales para la publicación de ensayos clínicos, la ANMAT dictó la Disposición 102/09.

### **Disposición 102/09**

Resolución relacionada con el registro de ensayos clínicos en seres humanos.

Sus objetivos fundamentales son: consolidar, organizar y sistematizar la información referente a los ensayos clínicos disponibles en el ámbito ministerial, a fin de hacerla accesible a todas las áreas biomédicas, al personal de la salud y al ámbito científico en general, a cuyo fin se establece el diseño de los campos de información, la descripción de sus contenidos y los criterios de accesibilidad.

Se puede concluir que se definieron en orden cronológico las principales regulaciones establecidas por la Administración Nacional de Medicamentos,

Alimentos y Tecnología Médica a tener en cuenta en la ejecución de ensayos clínicos con medicamentos en el territorio argentino, ellas son:

- Disposición 4854/ 96.
- Disposición 5330/97.
- Disposición 3436/98.
- Disposición 3112/2000.
- Disposición 690/2005.
- Disposición 1067/2008.
- Disposición 102/09.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buenas Prácticas Clínicas. Documento de Las Américas. IV Conferencia Panamericana para la Armonización. Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana [sitio en Internet]. Marzo 2005[citado 2007]. Disponible en: [http://www.cba.gov.ar/imagenes/fotos/sal\\_coeis\\_bspr.doc](http://www.cba.gov.ar/imagenes/fotos/sal_coeis_bspr.doc)
2. Guideline for Good Clinical Practice. International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Geneva: ICH;1996.
3. Cañedo AR, Arencibia J. La colaboración Cochrane en Cuba. Producción de ensayos clínicos en Ibero América. ACIMED. 2004;12(2).
4. Ospina EG, Reveiz Herault L, Cardona AF. Uso de bases de datos bibliográficas por investigadores biomédicos latinoamericanos hispanoparlantes: estudio transversal. Rev Panam Salud Pública. 2005;17(4):230-6.
5. Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica. Disposición 5330/97 Buenos Aires: ANMAT;1997.
6. Organización Panamericana de la Salud. V Conferencia Panamericana sobre la armonización de la reglamentación farmacéutica. Buenos Aires: OPS;2008.
7. Kelsey FO. Good Clinical Practices in the US: impact of European guidelines. Drug Inf J. 1992;26:125-32.
8. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the: 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008 [sitio en Internet]. [citado 3 de noviembre de 2008]. Disponible en: <http://www.wma.net>

9. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Reporte de Evento adverso. Procedimiento normalizado de trabajo (PNT). La Habana: CENCEC;2002.

10. Pérez M, Yeras G. Registro de ensayos clínicos: un requisito obligatorio para considerar su publicación en revistas científicas. ACIMED. 2008;17(5).

Recibido: 12 de diciembre de 2008.

Aprobado: 23 de marzo de 2009.

*Maykel Pérez Machín*. Instituto Superior de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" . Carretera a Acueducto y Circunvalación. Santa Clara. Cuba. Teléf. 271367.

E-mail: [maykelpm@iscm.vcl.sld.cu](mailto:maykelpm@iscm.vcl.sld.cu)