

Capiatá, 15 de diciembre de 2025

Señora

Dra. Elizabeth Valinotti Delmas, Investigadora Principal

Protocolo de investigación "Estudio de Cohorte Prospectivo de Evaluación de la Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad de Tirzepatide en Condiciones de Vida Real en personas con Obesidad sin Diabetes y en personas con Diabetes Mellitus tipo 2 con o sin Obesidad en la Población Paraguaya".

Presente

Tengo el agrado de dirigirme a Ud. con respecto a su solicitud de **EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO**, cuyas especificaciones se detallan a continuación:

Mesa de entrada	13	Fecha	Primer paquete documental: 05 de diciembre de 2025 (formatos impreso y digital). Segundo paquete documental: 12-14 de diciembre de 2025
Investigador Responsable	Dra. Elizabeth Valinotti Delmas		
Título de la investigación	Estudio de Cohorte Prospectivo de Evaluación de la Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad de Tirzepatide en Condiciones de Vida Real en personas con Obesidad sin Diabetes y en personas con Diabetes Mellitus tipo 2 con o sin Obesidad en la Población Paraguaya.		
Código	Eticos 01/25		
Patrocinador	Eticos C.E.I.S.A		
Centro de Investigación en el Paraguay	Consultorio Privado LAS RIAS, Cassianoff 531 y Bertoni, Villa Morra, Asunción.		

Al respecto, en sesión extraordinaria del CEI-INCAN, de fecha 05 de diciembre de 2025 y extraordinaria 14 de diciembre 2025, se procede a la evaluación del protocolo "Estudio de Cohorte Prospectivo de Evaluación de la Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad de Tirzepatide en Condiciones de Vida Real en personas con Obesidad sin Diabetes y en personas con Diabetes Mellitus tipo 2 con o sin Obesidad en la Población Paraguaya" y de la documentación presentada por la Dra. Elizabeth Valinotti Delmas en fecha 05 de diciembre de 2025 en formato digital e impreso, así como las modificaciones solicitadas, recibidas el 12 y 14 de diciembre de 2025 en formato digital.

Este Comité ha recibido las siguientes documentaciones:

3.1

DOCUMENTOS GENERALES		FORMATO	SI / NO / NA	OBSERVACIÓN
1	Nota de solicitud de evaluación ética del protocolo de investigación (Anexo 1.1) Debe estar fechada y firmada por el investigador principal (IP).	Digital	SI	
2	Declaración jurada del investigador principal.	Digital	SI	
3	Declaración jurada del investigador principal sobre la disponibilidad de recursos.	Digital	SI	
4	Declaración de Conflicto de Interés del investigador principal.	Digital	SI	
5	Consentimiento del investigador principal.	Digital	SI	
6	Nota redactada por el PI sobre procedimientos de reclutamiento de participantes y/o avisos de invitación a participar del estudio.	Digital	SI	
7	Nota aclaratoria con información sobre posibles pagos o compensaciones a ofrecerse a los participantes del estudio (si corresponde) o nota aclaratoria firmada por el IP donde aclare que no se realizarán pagos o compensaciones.	Digital	SI	

DOCUMENTOS RELACIONADOS CON EL PROTOCOLO		FORMATO	SI / NO / NA	OBSERVACIÓN
1	Protocolo completo de investigación (Número de Versión/Fecha): en idioma español y en el idioma de origen, si aplica	Digital e Impreso	SI	MODIFICACIONES ENVIADAS VÍA MAIL EL 12/12/25
2	Manual del investigador (Número de Versión/Fecha): en idioma español y en el idioma de origen, si aplica	Digital e Impreso	SI	
3	Documento de información para participantes del ensayo y formulario de Consentimiento Informado (CI) y Asentimiento Informado (si corresponde) con (Número de versión/Fecha): en idioma español y en el idioma de origen, si aplica	Digital e Impreso	SI	MODIFICACIONES ENVIADAS VÍA MAIL EL 14/12/25

3.1 2

4	Tarjeta de participación para los participantes con información sobre el protocolo en el que participa	Digital	SI	SE RECIBIÓ TARJETA DE INFORMACIÓN, DIARIO DEL PACIENTE, MENSAJES WHATSAPP, DIETA EJEMPLO, NOTA DE COMPROMISO DEL PACIENTE
5	Todo material que sea entregado a los participantes como: Diarios para registro a completar por los participantes, encuestas, tarjetas de información, etc. En idioma español	Digital	SI	SE RECIBIÓ TARJETA DE INFORMACIÓN, DIARIO DEL PACIENTE, MENSAJES WHATSAPP, DIETA EJEMPLO, NOTA DE COMPROMISO DEL PACIENTE
6	Enlace o registro del Ensayo Clínico en una plataforma que alimente al ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform)	Digital	NA	SE ENVÍA REGISTRO SANITARIO DE LAS PRESENTACIONES DE LIPOLESS

DOCUMENTACIÓN RESPALDATORIA SOBRE CONTRATOS, PRESUPUESTO DEL ENSAYO Y PÓLIZA DE SEGUROS			SI / NO / NA	OBSERVACION
		FORMATO		
1	Copia del Contrato entre el patrocinador del Estudio con cada centro y su IP incluyendo presupuesto establecido para el ensayo en evaluación.	Digital	SI	
2	Póliza de seguro con la cobertura de responsabilidad civil por eventuales daños causados en los Ensayos Clínicos protegiendo tanto a los investigadores como a los participantes del estudio, emitida por una aseguradora de la República del Paraguay.	Digital	SI	RECIBIDO VÍA MAIL EL 12/12/25

DOCUMENTACIÓN DE LAS INSTITUCIONES (CENTROS DE INVESTIGACIÓN) DONDE SE LLEVARÁ A CABO EL ESTUDIO		FORMATO	SI / NO / NA	OBSERVACIÓN
1	Declaración jurada donde conste autorización del director de la institución para la realización del estudio.	Digital	SI	
2	Nota de subrogación de la revisión ética del estudio al CEI-INCAN, en caso de que no cuenten con un CEI propio acreditado para tal fin.	Digital	SI	
3	Habilitación sanitaria del centro donde se llevará a cabo la investigación (si aplica).	Digital	SI	

SERVICIOS TERCERIZADOS: En el caso de servicios tercerizados para realización de procedimientos del protocolo (imágenes, laboratorio, hospitalización, servicios de emergencias para traslados, etc)		FORMATO	SI / NO / NA	OBSERVACIÓN
1	Si no corresponde: nota aclaratoria firmada por el IP donde aclare que no se realizarán convenios con terceros (formato digital).	Digital		
2	Habilitación sanitaria de las instituciones contratadas. De no contar con Habilitación Sanitaria, el CEI-INCAN comunicará a la DINAVISA para la evaluación de cada caso.	Digital	SI	
3	Contratos/Acuerdo de prestación de servicios entre el investigador/PI y/o patrocinador y el responsable de cada uno de los servicios tercerizados.	Digital	SI	

ENVÍO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS: En el caso de envío de muestras biológicas a laboratorio central local y/o en el extranjero:		FORMATO	SI / NO / NA	OBSERVACIÓN
1	Si no corresponde, adjuntar nota aclaratoria firmada por el IP donde indique que no se enviará material biológico fuera del centro.	Digital	NA	
2	Anexo de manejo de muestras y envío en Español (aclaración debe constar lugar con domicilio postal, usos futuros y tiempo de almacenamiento de las muestras en el anexo, el protocolo y el consentimiento informado).	Digital	SI	
3	Certificado de normas IATA (International Air Transportation Association) para el manejo y envío de muestras peligrosas, del IP o miembro encargado de este procedimiento.	Digital	NA	

	DOCUMENTACIÓN DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN	FORMATO	SI / NO / NA	OBSERVACIÓN
1	Planilla/Listado de delegación de funciones de los miembros de equipo mostrando conformación del mismo y tareas asignadas, firmado y fechado por el IP.	Digital	SI	
2	Currículum vitae actualizado, resumido, firmado y fechado.	Digital	SI	
3	Copia del documento de identidad, vigente.	Digital	SI	
4	Copia del registro profesional, vigente.	Digital	SI	
5	Copia de título de grado y posgrado o certificado de residencia en la especialidad de la patología del estudio (investigador principal). Copia de título de grado y posgrado del resto del equipo, si corresponde.	Digital	SI	
6	Constancia y/o documentos vigentes que acrediten la capacitación en Buenas Prácticas Clínicas.	Digital	SI	

Este Comité ha evaluado la documentación del estudio de referencia, considerando:

La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos de la Ley 1119/97 "DE PRODUCTOS PARA LA SALUD Y OTROS", la Resolución DINAUSA N° 359/2024 "POR LA CUAL SE REGLAMENTA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE SEGURIDAD POST AUTORIZACIÓN DE TIPO OBSERVACIONAL EN MEDICAMENTOS REGISTRADOS ANTE LA DINAUSA.", la Resolución DINAUSA N° 340/2024 "POR LA CUAL SE ESTABLECE UNA NUEVA REGLAMENTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL PARAGUAY Y SE ABROGA LA RESOLUCIÓN DINAUSA N° 259/2022" y la Resolución DINAUSA N° 238/2024 "Por la cual se establecen los requisitos para la emisión de la autorización de ejecución, control y fiscalización de los ensayos clínicos para medicamentos, vacunas, dispositivos médicos y productos de diagnóstico de uso *in vitro*, conforme a las buenas prácticas clínicas (BCP), y se abroga la resolución DINAUSA 323/2023"

DICTAMEN DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

El Comité de Ética en Investigación CEI-INCAN, después de haber revisado detalladamente el protocolo de investigación titulado "**Estudio de Cohorte Prospectivo de Evaluación de la Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad de Tirzepatide en Condiciones de Vida Real en personas con Obesidad sin Diabetes y en personas con Diabetes Mellitus tipo 2 con o sin Obesidad en la Población Paraguaya**" presentado por la Dra. Elizabeth Valinotti Delmas, ha llegado a las siguientes conclusiones:

Evaluación del protocolo: El protocolo fue evaluado en cuanto a su justificación, objetivos, diseño metodológico, procedimientos, y la relevancia científica. Se considera que cumple con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas Internacionales de Ética para la Investigación Biomédica en Seres Humanos del CIOMS y las normativas locales.

Objetivos del estudio:

- Objetivo primario:

- Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad a largo plazo (52 semanas) de tirzepatide (formulación de Laboratorio de productos Éticos C.E.I.S.A) en dos grupos independientes de pacientes paraguayos: (A) obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) sin diagnóstico previo de diabetes, y (B) diabetes tipo 2 (HbA1c 7-9.5%) con o sin obesidad (desde IMC ≥ 24 kg/m²). La seguridad se medirá mediante la incidencia, severidad y relación causal de eventos adversos, especialmente gastrointestinales, pancreáticos y cardiovasculares.

- Objetivo secundario: Para cada cohorte por separado:

- Determinar los cambios desde el inicio hasta la semana 52 en:
 - Composición corporal (masa grasa total y visceral, ángulo de fase y masa magra mediante bioimpedancia)
 - Peso corporal e índice de masa corporal (IMC)
 - Presión arterial sistólica y diastólica
 - Perfil lipídico completo (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos)
 - Insulina en ayunas y resistencia a la insulina (HOMA-IR)
 - Marcadores inflamatorios (proteína C reactiva ultrasensible)
 - En Cohorte 2: hemoglobina glicosilada (HbA1c)
- Evaluar la proporción de pacientes que alcanzan:
 - Pérdida de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$, $\geq 25\%$ y $\geq 30\%$
 - Reducción de circunferencia de cintura ≥ 5 cm, ≥ 10 cm, ≥ 15 cm y ≥ 20 cm
 - En Cohorte 2: HbA1c $\leq 7.0\%$, $\leq 6.5\%$ y $\leq 5.7\%$
- Determinar características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que logran los objetivos anteriores, comparándolas con quienes no las logran.
- Evaluar adherencia al tratamiento y tasas de abandono.

Población objetivo:

- COHORTE 1 (OBESIDAD SIN DM2):
 - 80 pacientes adultos (≥ 18 años) con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) sin diagnóstico previo de diabetes (HbA1c $\leq 6.5\%$), periodo de seguimiento de 52 semanas, recibiendo tirzepatide según ficha técnica y titulación escalada según tolerabilidad.
- COHORTE 2 (DM2 CON/SIN OBESIDAD):
 - 80 pacientes adultos con diagnóstico de DM2 (HbA1c entre 7% y 9.5%) con o sin obesidad (IMC ≥ 24 kg/m²), periodo de seguimiento de 52 semanas, recibiendo tirzepatide según ficha técnica y titulación escalada según tolerabilidad.

Diseño del estudio:

- Estudio de cohorte prospectivo observacional, con un componente de

intervención estructurada sobre la práctica clínica habitual, abierto, con dos cohortes paralelas independientes sin solapamiento, de 52 semanas de duración.

Consentimiento informado: Se ha revisado y aprobado el contenido del consentimiento informado. Este cumple con los requisitos de claridad, comprensión y voluntariedad, asegurando el respeto a la autonomía de los participantes, y proporcionando información suficiente sobre los riesgos y beneficios del estudio, así como sobre la confidencialidad de los datos recolectados.

Riesgos y beneficios: Tras el análisis del diseño metodológico y operativo del protocolo, el Comité considera que si bien el estudio ha sido inicialmente presentado como observacional, sus características permiten clasificarlo más adecuadamente como un estudio con intervención estructurada sobre la práctica clínica habitual, al incluir un cronograma de visitas estandarizado, no basado en las prácticas clínicas rutinarias del sistema de salud local, la realización de evaluaciones clínicas y paraclínicas definidas en el protocolo, similares a las utilizadas en ensayos clínicos fase III y una estrategia activa de reclutamiento, mediante contacto telefónico y encuesta estructurada, que implica una intervención directa sobre la población objetivo. Desde esta perspectiva, se identifican potenciales riesgos como una sobrecarga asistencial o de procedimientos para los participantes en comparación con el estándar habitual local, exposición potencial a intervenciones médicas no indicadas clínicamente, sino definidas por cronograma, recolección intensiva de datos clínicos, con posibles implicancias para la privacidad y confidencialidad. Sin embargo, el beneficio es éticamente aceptable, ya que se cuenta con consentimiento informado claro, voluntario y comprensivo, adecuado para estudios con intervención estructurada, se garantiza cobertura en caso de eventos adversos atribuibles directa o indirectamente al protocolo (seguimiento, estudios, monitoreo adicional) y se mantendrá una evaluación continua del riesgo durante su ejecución, con posibilidad de ajustes en función del impacto observado.

Confidencialidad y protección de datos: El protocolo asegura el cumplimiento de la Ley 7593/25 "DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN LA REPÚBLICA DEL PARAGUAY" y contempla las medidas necesarias para la protección de la información de los participantes.

Decisión del Comité:

Con base en lo expuesto y a las revisiones realizadas, el Comité de Ética en Investigación CEI-INCAN aprueba el protocolo de investigación titulado "**Estudio de Cohorte Prospectivo de Evaluación de la Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad de Tirzepatide en Condiciones de Vida Real en personas con Obesidad sin Diabetes y en personas con Diabetes Mellitus tipo 2 con o sin Obesidad en la Población Paraguaya**", y autoriza el inicio de su ejecución conforme a los términos y condiciones establecidos en este dictamen.

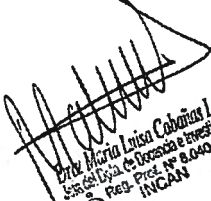
DOCUMENTOS APROBADOS POR EL CEI-INCAN:

- Protocolo de Investigación: Versión V1.1/fecha 03/12/25
- Formulario de Consentimiento Informado: Versión 2.1/fecha 14/12/25
- Materiales a ser entregados a los participantes del estudio: tarjeta de información, diario del paciente, mensajes recordatorios a ser enviados vía Whatsapp, dieta ejemplo, nota de compromiso del paciente.

3.1 7

Sin otro particular, hago propicia la oportunidad para saludarle muy atentamente.

 **Comité de Ética en Investigación
INCAN**


Dra. María Luisa Caballero León
Especialista de Oncología e Investigación
Pres. Pres. N° 8.040
INCAN

Presidenta CEI-INCAN

Registro de recepción de Investigador Principal

Firma: p.a. 10/13/24 Rosalito Paredes - C.E N° 3453.636.-

Fecha: 15 | diciembre | 2025