



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-101806818-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2022-101806818-APN-DGA#ANMAT, y

CONSIDERANDO:

Que por las actuaciones citadas en el Visto la firma Marker Therapeutics AG, representada en Argentina por la firma Técnicas Mínimo Invasivas S.A., solicita autorización para efectuar el Ensayo Clínico denominado “Estudio prospectivo, aleatorizado, abierto y de un solo centro diseñado para evaluar la seguridad y el desempeño de la adsorción de plasma con la columna MTx.100 luego de la eliminación exitosa de coágulos en pacientes que presentan un ACV de oclusión de los grandes vasos”, protocolo N° MH-010, Versión rev. C. 18 de febrero del 2023.

Que el patrocinador declara que el objetivo del estudio es caracterizar la capacidad de la columna MTx.100 para reducir la inflamación y mejorar los resultados luego de la eliminación exitosa de coágulos en pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Que tomó intervención el Comité de Ética en Investigación (CEI), acreditado por la Autoridad Sanitaria jurisdiccional correspondiente, que aprobó el protocolo, el modelo de consentimiento informado, como así también la participación del investigador principal y el centro propuesto.

Que en particular el Comité de Ética interviniente considera que *“En adherencia a las Pautas CIOMS, el Comité considera que los adultos que potencialmente no tienen capacidad de dar consentimiento informado deben ser incluidos en una investigación relacionada con la salud, a menos que una buena razón científica justifique su exclusión. En este sentido (...) el uso de la columna MTx 100 podría reducir significativamente la morbilidad y mejorar los resultados neurológicos en casos de accidente cerebrovascular isquémico, consecuentemente este comité considera que es aceptable desde un punto de vista metodológico y no presenta objeciones éticas respecto a la ecuación riesgo-beneficio favorable”*.

Que el Comité agrega que *Es muy probable, considerando la patología, que los participantes no puedan proteger*

sus propios intereses debido a su falta de capacidad (generalmente momentánea en estos casos) para dar un consentimiento informado, en consecuencia, se necesitan protecciones específicas para salvaguardar los derechos y el bienestar de estas personas en la investigación: En principio se asegura la participación de un representante legal / Familiar (hasta el cuarto grado de consanguinidad), Cónyuge o conviviente u otro (que deberá ser especificado), de la persona que no tiene capacidad de dar consentimiento informado y este permiso deberá tener en cuenta las preferencias y los valores ya formados del participante (de haberlos); y añade que Deberá ser obtenido el consentimiento del sujeto en la medida en que lo ha permitido la capacidad de esa persona y siempre y cuando no se perjudique el tiempo requerido para establecer las medidas para el tratamiento de la patología. Si los participantes adquieren o retoman su capacidad para dar un consentimiento informado durante la investigación, debe obtenerse su consentimiento para continuar la participación a la mayor brevedad posible.

Que por otra parte el Comité indica que en lo que respecta a la obligatoriedad de la presencia del testigo independiente, aplica si el Investigador principal detecta, otro tipo de vulnerabilidad en forma individual, ya sea vulnerabilidad social, educativa, social y/o económica.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Productos Médicos (DERPM) del Instituto Nacional de Productos Médicos (INPM) emite su informe técnico, agregado como archivo embebido en el IF-2023-64174540-APN-DEYRPM#ANMAT, en el que expone sobre la situación de la patología y de su tratamiento, informa respecto a los datos clínicos, la justificación y el diseño del estudio, los objetivos y los criterios de valoración, población del estudio y su duración; analiza los antecedentes del producto de investigación (por ejemplo, experiencia clínica: diseño, objetivos, criterios de valoración del estudio), e indica centros e investigadores autorizados, sin formular observaciones.

Que en particular indica que “*En los últimos años se están abordando nuevas estrategias terapéuticas para la fase aguda del ictus isquémico, muchas de ellas enfocadas en la inhibición de los mecanismos moleculares que producen la muerte neuronal, el estrés oxidativo o la inflamación, a través del uso de fármacos neuroprotectores. En numerosos estudios preclínicos, se ha demostrado el beneficio potencial de diferentes fármacos neuroprotectores en modelos animales. Debido a que las dos terapias de reperfusión que existen actualmente en la práctica clínica para el ictus isquémico agudo no previene la respuesta neuroinflamatoria, ni el deterioro cognitivo tras el ictus isquémico, es necesario desarrollar nuevas estrategias tendientes a la neuroprotección.*”

Que, el área técnica informa que *En la actualidad existen numerosos ensayos clínicos centrados en las respuestas inflamatoria e inmunitaria tras el ictus isquémico. Estos ensayos están centrados en reducir la respuesta humoral y/o celular, inhibiendo la migración de leucocitos y linfocitos al parénquima cerebral.... y que Si bien los resultados de estos compuestos farmacológicos / inmunológicos aún no han sido concluyentes en cuanto a su efecto, e incluso correlación con respecto al volumen del infarto, la injuria y del consecuente deterioro cognitivo del paciente a los 30 o 90 días, se encuentran en diferentes etapas de investigación en pos de encontrar el equilibrio entre riesgo y beneficio dado el carácter sistémico de los mismos.*

Que continúa informando que *Es por ello que la necesidad de continuar dicho desarrollo en pos de ofrecer una alternativa que resulte viable, intentando encontrar ese equilibrio entre el riesgo y el beneficio, torna interesante la posibilidad de que por un lado este dispositivo médico, que según se acredita en la documentación presentada ya se encuentra registrado en Europa, Israel y Reino Unido (pendiente USA) en el contexto de la pandemia COVID-19, continúe siendo caracterizado y validado en cuanto a su performance individual y por otro lado aporte datos acerca de este aspecto de la fisiopatología (inflamación) y la posibilidad de beneficio de la asociación de este tipo de tratamiento con los tratamientos ya instaurados como práctica habitual y destinados a*

la reperfusión (trombólisis farmacológica y trombectomía mecánica) ya que la modulación de la inflamación tras el ictus isquémico y su tratamiento podría ser beneficiosa para un mejor pronóstico de los pacientes.

Que por ello, la DERPM *considera pertinente la realización de esta investigación clínica destinada a caracterizar la capacidad de la Columna MTx 100 para reducir la inflamación y mejorar los resultados luego de la eliminación exitosa de coágulos, además de la posibilidad de continuar definiendo si esta acción antiinflamatoria y su asociación a los otros tratamientos de reperfusión redundan en beneficio clínico de los pacientes; y estima que desde el punto de vista técnico, el estudio clínico se encuentra en concordancia con lo estipulado en el marco de la Disposición ANMAT N° 969/97.*

Que la Disposición ANMAT N° 969/97 aprueba como Anexo I el Régimen aplicable a los estudios clínicos de Tecnología Médica, y como Anexo II la Definición de Términos a los efectos de una mejor aplicación del referido régimen.

Que entre los fundamentos para el dictado de la aludida norma se indica en el considerando que es función de esta Administración asegurar que las investigaciones en Tecnología Médica llevadas a cabo con equipos, dispositivos, aparatos e instrumentos se encuadren en las normas que actualmente brindan las Buenas Prácticas de Investigación Clínica, en los países con alta vigilancia sanitaria y en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, tanto en sus aspectos científicos como éticos y jurídicos.

Que menciona también que la Nación Argentina ha manifestado oportunamente su adhesión a la letra y espíritu de las Declaraciones de Núremberg (1948), y de las Asambleas Médicas Mundiales de Helsinki (1964), y sus actualizaciones, y que adjudica máxima prioridad al respeto de los derechos humanos en general, conforme se desprende del artículo 75, inc. 22 de la Constitución Nacional, y en particular al respeto a los pacientes y voluntarios sujetos a experimentación clínica.

Que la Disposición ANMAT N° 969/97 establece que *la realización de estudios clínicos en Tecnología Médica debe llevarse a cabo con estricta observación de los principios científicos reconocidos y con escrupuloso respeto por la integridad física y psíquica de los individuos involucrados (cfr. Anexo I, Capítulo 1. Principios Generales, ámbito de aplicación y alcances, punto 1.1.).*

Que en el Capítulo 2 establece que el Investigador Principal deberá *responsabilizarse por la realización del estudio clínico en conformidad con el protocolo de estudio clínico autorizado (punto 2.2.1.); Respetar las Buenas Prácticas de Investigación Clínica (punto 2.2.2.); e “informar a las personas en estudio clínico con el objeto de obtener el Consentimiento Informado debidamente firmado (punto 2.2.3).*

Que en el punto 2.3., se establece que *el patrocinante será igualmente responsable con el Investigador Principal en el cumplimiento del protocolo de estudio clínico aprobado.*

Que en el apartado 2.4. del mismo capítulo titulado COMITÉ DE ETICA INDEPENDIENTE, indica que *todo estudio clínico en Tecnología Médica deberá contar con la participación de un Comité de Ética Independiente a los investigadores intervinientes en el estudio clínico tendiente a verificar que se protejan la seguridad, integridad y derechos humanos de las personas participantes en el estudio.*

Que por Resolución M.S. N° 1480/11 se aprobó la Guía para Investigaciones en Salud Humana.

Que entre los argumentos que fundamentaron su dictado, indica en el considerando que *la investigación en salud humana comprende tanto los estudios epidemiológicos como la investigación biomédica y los ensayos clínicos*

que evalúan una intervención preventiva, diagnóstica o terapéutica sobre la enfermedad; agregando que resulta necesario ampliar las pautas éticas y operativas a todas las investigaciones en salud humana.

Que la Resolución M.S. N° 1480/11, en el Apartado A2. Evaluación Ética y Científica, punto P5, bajo el título Evaluación de riesgos, beneficios y mecanismos de selección, establece que *los CEI deben prestar especial atención a los proyectos de investigación que involucren (...) personas con enfermedades mentales o algún tipo de discapacidad (...). También deben prestar atención a los mecanismos de selección para evitar inequidades basadas en la edad, condición socioeconómica, grado de invalidez u otras variables, a menos que sean criterios de inclusión.*

Que también la citada norma establece que *“las personas que padecen trastornos mentales transitorios o permanentes, tales como el estado de coma o la enfermedad de Alzheimer, y que no poseen representante designado por un Juez, plantean una situación particular. Desde el punto de vista ético, estas personas no debieran ser privadas del beneficio de obtener nuevos conocimientos o de desarrollar nuevos tratamientos para la condición que padecen. En acuerdo con el Art. 7° de la Ley Nacional de Salud Mental N° 26.657 y con el Art. 4° de la Ley Nacional de Derechos del Paciente N° 26.529, un familiar hasta el cuarto grado de consanguinidad, el cónyuge o el conviviente del paciente son quienes mejor podrían responder por sus intereses y por la decisión que él o ella tomarían si estuvieran en pleno uso de sus facultades, por lo tanto, son ellos quienes deben representar al potencial participante para la obtención de un consentimiento informado fehaciente. En la medida de lo posible, o cuando el participante recupere el uso de sus facultades, se le debe informar acerca de la investigación y solicitar su consentimiento antes de continuar con la misma”* (cfr. apartado A3, punto 8, Incapacidad para otorgar el consentimiento).

Que la aludida resolución indica que los individuos incapaces de otorgar el consentimiento *son los individuos menores de edad y las personas con trastornos mentales transitorios, fluctuantes o permanente. La investigación con estos grupos sólo se justifica cuando: (a) el conocimiento que se espera obtener de la investigación es suficientemente relevante en relación con los riesgos previsibles; (...); (c) los riesgos de una investigación experimental son similares a los de las intervenciones que usualmente reciben los individuos por la condición que se investiga; y (d) el CEI cuenta con especialistas o consulta a expertos en esos grupos en particular* (cfr. Apartado A5. Selección de los Participantes, punto P12, bajo el título “Individuos incapaces de otorgar el consentimiento”).

Que del juego armónico de la normativa señalada, se concluye que se encuentra en cabeza del Investigador Principal adoptar las medidas necesarias que aseguren que los pacientes/representantes, en su caso, presten su consentimiento informado libremente, verificando en cada caso que hayan comprendido la situación a la que se enfrentan, los valores que están en juego y los cursos de acción posibles con las consecuencias previsibles en cada uno de ellos.

Que teniendo en cuenta la vulnerabilidad que afectaría a los pacientes a ser incluidos en el presente estudio clínico el patrocinador y el investigador principal deberán enfatizar lo previsto en la Resolución M.S. N° 1480/11, Anexo, SECCIÓN B: ASPECTOS OPERATIVOS, B1. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO, puntos 1.2.4. 1.2.5 y 1.2.6.

Que la mencionada normativa prevé que *El investigador o su delegado autorizado deben asegurarse de que el participante potencial o su representante hayan comprendido toda la información recibida, para lo cual se le debe brindar oportunidad y tiempo suficiente para considerar todas las opciones, realizar todas las preguntas que deseen y quedar satisfechos con las respuestas* (punto 1.2.4.); *Luego de informarse, el participante potencial*

o su representante legal, el investigador o su delegado y el testigo, si corresponde, deberán firmar y fechar dos originales de la hoja de firmas del consentimiento, como declaración de haber recibido y comprendido la información del estudio y de haber tomado la decisión libre y voluntaria de participar en el mismo. Luego de las firmas, el participante o su representante deben recibir uno de los originales de la hoja de firmas y una copia de la sección de información para participantes (punto 1.2.5.); y En los ensayos clínicos, el proceso de obtención de consentimiento informado se debe documentar en la historia clínica del participante, incluyendo su fecha y hora de inicio, que se le brindó tiempo para reflexionar y para hacer preguntas, cuáles fueron esas preguntas, que se verificó la comprensión de la información, que se firmaron dos originales de la hoja de firmas y que uno de ellos se le entregó al participante o su representante. En caso de participación del representante legal y/o de un testigo, se deberá documentar el cumplimiento de los requisitos que correspondan, incluyendo la presencia o ausencia de la condición de vulnerabilidad (punto 1.2.6.).

Que se aconseja acceder a lo solicitado por haberse cumplimentado lo establecido en la Disposición N° 969/97, que aprueba el Régimen aplicable a los Estudios Clínicos en Tecnología Médica, como así también las pautas establecidas en la Resolución M.S. N° 1480/11.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º: Autorízase a la firma Marker Therapeutics AG, representada en Argentina por la firma Técnicas Mínimo Invasivas S.A., a realizar el ensayo clínico “Estudio prospectivo, aleatorizado, abierto y de un solo centro diseñado para evaluar la seguridad y el desempeño de la adsorción de plasma con la columna MTx.100 luego de la eliminación exitosa de coágulos en pacientes que presentan un ACV de oclusión de los grandes vasos”, protocolo MH-010 Rev. C. 18 de febrero del 2023.

ARTÍCULO 2º: El estudio clínico autorizado por el artículo 1º, se llevará a cabo en el centro, a cargo del investigador principal y con el/los modelo/s de consentimiento/s informado/s, aprobados por el Comité de Ética en Investigación (CEI), y con el producto médico que se detallan a continuación:

Información del investigador, del centro de investigación, del Comité de Ética en Investigación (CEI), del consentimiento informado y del producto médico	
Datos del patrocinador	Marker Therapeutics AG. Domicilio: Bahnhofstrasse 20 Zug 6300 Suiza.

Datos del representante	Técnicas Mínimo Invasivas S.A. Domicilio: Cerrito 1050 – Piso 1 C1010AAV Buenos Aires Argentina; Teléfono (+54) 911 4411-4811
Nombre del investigador	del Dr. Pedro Lylyk
Nombre del centro	Clínica La Sagrada Familia, Angiología y Terapéutica de Enfermedades Vasculares
Dirección del centro	José Hernández 1642 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1426EOB, Argentina
Teléfono/Fax	+54 11 4014-6006
Correo electrónico	plylyk@lylyk.com.ar
Nombre del CEI	Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica. Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos «Prof. Luis M. Zieher »
Dirección del CEI	Pte. J. E Uriburu 774 1er piso. Teléfono (011)57654624
Nº de versión y fecha del consentimiento	- Información para el paciente Formulario de consentimiento informado voluntario (Versión: C) 18 de Febrero, 2023. - Información para el Representante Legal / Acompañante Formulario de consentimiento informado voluntario (Versión: C) 18 de Febrero, 2023.
PRODUCTO MÉDICO EN ESTUDIO	Columna MTx.100 (“MTx.100”)
PRODUCTO MÉDICO A IMPORTAR, CANTIDAD E IDENTIFICACIÓN	Columna de adsorción. Tratamiento extracorporal para detoxificación de plasma. Cantidad: 60. Identificación: CÓDIGO: MTx.100. Adsorption columna. Extracorporeal

DEL DISPOSITIVO	treatment for plasma detoxification	ARTÍCULO 3°:
-----------------	-------------------------------------	--------------

Establéce

se que sin perjuicio del cumplimiento de la normativa vigente en materia de Consentimiento Informado (CI), teniendo en cuenta las especiales características que reviste la patología que padecen los participantes del presente estudio, y la vulnerabilidad que podría afectarlos, impónese al Patrocinador y a los Investigadores Principales, la obligación de enfatizar los puntos 1.2.4, 1.2.5 y 1.2.6, de la Resolución M.S. N° 1480/11, Anexo, Sección B: Aspectos Operativos, B1, al momento de obtención del consentimiento informado con el objeto de asegurar que los pacientes/representantes, en su caso, presten su consentimiento informado libremente, verificando en cada caso que los mismos han comprendido la situación a la que se enfrentan, los valores que están en juego y los cursos de acción posibles con las consecuencias previsibles en cada uno de ellos.

ARTÍCULO 4°: Notifíquese al interesado que los informes parciales y finales deberán ser elevados a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica en las fechas que se establezcan, para su evaluación y conclusiones finales por parte de los funcionarios que serán designados para tal fin. En caso contrario los responsables se harán pasibles de las sanciones pertinentes que establece la Ley N° 16.463 y la Disposición ANMAT N° 969/97.

ARTÍCULO 5°: Regístrese; notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición. Cumplido, archívese.

EX-2022-101806818-APN-DGA#ANMAT