



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

## **Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-0002-000181-13-0

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0002-000181-13-0, del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

### **CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LAT Research S.R.L. en representación de AB Science solicita autorización para efectuar el Ensayo Clínico denominado: “AB08026- Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con fármaco activo, de grupos paralelos, fase 3, para comparar la eficacia y seguridad de Masitinib a la dosis de 7,5 mg / kg /día con Dacarbazina en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico no reseccable de grado 3 o 4 con una mutación en el dominio juxtamembrana de c-kit”.

Que encontrándose en evaluación el expediente, mediante archivos identificados como “05/02/2014 04:57:24 PM y 02/07/2014 03:51:53 PM- INFORME DE OBJECCIÓN.PDF”, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM-INAME) realizó observaciones y solicitó aclaraciones e información adicional.

Que en lo pertinente, entre las observaciones realizadas, la mencionada área técnica consideró que por lo expuesto por protocolo: 1) No se consideran suficientes los datos de eficacia preliminar y dosis óptima en melanoma para el desarrollo de un estudio de fase 3 en esta patología en Argentina. Se solicita actualizar datos que lo justifiquen. Sin perjuicio de lo mencionado; 2) Se solicita justificar y adjuntar datos sobre eficacia preliminar, seguridad, dosis de inicio propuesta y sobre dosis óptima en pacientes con melanoma (fase 1); 3) Respecto a la reducción de dosis, se solicita justificar el manejo propuesto, en especial la disminución por debajo de 3 mg/kg/día ya que solo 23 pacientes fueron tratados con dicha dosis. Se deberán adjuntar datos de eficacia preliminar en relación a estas dosis; 4) Respecto al criterio de exclusión 4, el re-tratamiento con dacarbazina no es práctica habitual y existen otras opciones terapéuticas. Se considera que deberían excluirse pacientes tratados previamente con DTIC; 5) En relación al manejo de la neutropenia severa ( $<0,5 \times 10^9/l$ ) el protocolo contempla en la página 79 que “En caso de fiebre asociada, el paciente deberá ser hospitalizado para realizar más pruebas (cultivos sanguíneos y pruebas radiológicas) y deberá iniciar un tratamiento antibiótico de amplio espectro” lo que se considera correcto. Sin embargo, el protocolo cita además que se le entregará una tarjeta al paciente donde se le aconsejará “que en caso de observar signos o síntomas de neutropenia grave, siga los procedimientos descritos en la tarjeta del

paciente. En especial, se deberá aconsejar al paciente que tome antibiótico (como cefuroxima + ciprofloxacina) en caso fiebre superior a los 38,5 °C". Esta administración considera que lo segundo es contradictorio con lo anterior y erróneo. Se solicita adecuar este punto y adjuntar la tarjeta a emplear por el paciente. Asimismo deberá enviarse una copia de la carta donde se instruirá a los investigadores al respecto; 6) En caso de suspensión transitoria de masitinib por toxicidad, se solicita aclarar el tiempo máximo de suspensión permitido por protocolo; 7) En el documento correspondiente al protocolo, pag 120, se muestra un control de cambios de la versión 5 respecto a la 4. Dicho control de cambios discrepa de los criterios de inclusión-exclusión citados en la pág 72-74 (ej punto de corte de plaquetas). Se deberá adjuntar el documento correcto revisado; 8) El FCI adjuntado difiere del referido en el EFCA 1. Aclarar; 9) La versión de protocolo adjuntada difiere de la referida en el EFCA 1. Se solicita aclarar y adjuntar formulario EFCA 1 corregido; 10) Se solicita aclarar el tipo de muestras que se exportan (sangre, suero, tejido en parafina, etc.); 11) Se solicita adjuntar la constancia de registro en el registro de investigaciones en salud de la jurisdicción correspondiente (Provincia de Santa Fe); 12) Respecto al FCI, deberá agregarse que el patrocinador y el investigador deberán asegurar el acceso a los métodos anticonceptivos necesarios para los participantes del estudio (disposición 6677/2010 sección C punto 6 d); 13) En el FCI ítem "compensación por daños" pág 8, se deberá modificar la redacción para que no preste a confusión ni parezca que el Patrocinador limita su responsabilidad. Se sugiere eliminar el primer y el último párrafo; 14) En el FCI ítem "Costos" pág 8, se deberá adecuar la redacción a la normativa vigente (disposición 6677/10 sección C punto 7 y Preguntas y respuestas sobre el régimen de buena práctica clínica para estudios de farmacología clínica publicado en la página de ANMAT; 15) Se solicita aclarar si se realizan subestudios (farmacocinética, farmacogenética, biomarcadores, etc) como parte del estudio, ya que el protocolo no es claro al respecto: en pág 32 se hace referencia a farmacocinética en el punto 4.4 pero no se corresponde con el cuerpo del protocolo. En el FCI se hace referencia a "estudio genético de su tumor" pág 3 pero no se encuentra la correlación en el protocolo. Se solicita aclarar, especificando las secciones del protocolo donde se encuentra dicha información; 16) Si bien pacientes con diagnóstico de melanoma con algunos subtipos de mutaciones c-Kit podrían beneficiarse del tratamiento con inhibidores de dicho target, las evidencias no son concluyentes y los estudios previos se realizaron con imatinib, no con el Producto en Investigación MASITINIB; 17) Respecto a la reducción de dosis por debajo de 3 mg/kg/día, no se encuentra en la información enviada datos que avalen la hipótesis del patrocinador de que los pacientes que presenten eventos adversos severos tendrían una farmacocinética observada con niveles de dosis superiores. Tampoco se encuentra justificación para la reducción de dosis a 1.5 mg/kg/día en base a las concentraciones plasmáticas de masitinib por encima de la IC50 de 0,2 µM y para mantener dicha concentración en el tiempo; 18) Respecto al criterio de exclusión 4, no se aportaron datos que avalen el retratamiento con Dacarbazina luego de falla al mismo. En este contexto, el tratamiento con inmunoterapia se encuentra aprobado por múltiples agencias regulatorias y constituye una opción, aún en pacientes con mutaciones c-Kit.

Que habiendo analizado las respuestas y la documentación acompañada por la firma recurrente por medio de los siguientes archivos "30/04/2014 01:31:34 PM- RESPUESTA DE OBJECCIÓN.PDF", la DERM- INAME considera que no resultan plenamente satisfactorias con relación a las objeciones oportunamente efectuadas.

Que por todo lo expuesto, en base a la información disponible y aportada por el patrocinador esta Dirección concluye que "no se objetiva un balance riesgo/beneficio adecuado entre las nuevas intervenciones propuestas en el manejo estándar, de modo que no hay sustento para recomendar la realización de dicho estudio en Argentina", aconsejando no realizar el ensayo clínico en Argentina.

Que cabe destacar que tal como se desprende del texto normativo contenido en la Sección A (Generalidades), punto 3.2 de la Disposición ANMAT N° 6677/10, esta Administración Nacional, a través del área técnica que evalúa la información y documentación presentada, se encuentra facultada a rechazar la autorización de un Protocolo cuando razones debidamente fundamentadas así lo ameriten.

Que en consecuencia, por las razones expuestas, corresponde denegar de la autorización del estudio clínico mencionado.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Deniégase a la firma LAT Research S.R.L. en representación de AB Science la autorización para realizar el estudio clínico denominado: “AB08026- Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con fármaco activo, de grupos paralelos, fase 3, para comparar la eficacia y seguridad de Masitinib a la dosis de 7,5 mg / kg /día con Dacarbazina en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico no reseccable de grado 3 o 4 con una mutación en el dominio juxtamembrana de c-kit”, por los fundamentos expuestos en el Considerando.

ARTICULO 2°.- Hágase saber al interesado que podrá interponer Recurso de Reconsideración y / o Alzada debidamente fundado, dentro de los 10 (DIEZ) y 15 (QUINCE) días hábiles de ser notificado, respectivamente (de acuerdo a los artículos 84 y 94 del Reglamento de Procedimientos Administrativos, aprobado por Decreto N° 1759/72 (t.o. 1991).

ARTICULO 3°.-Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición. Comuníquese a los investigadores principales propuestos, centros participantes y a el/los Comité de Ética mediante la remisión de una copia de la presente Disposición. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0002-000181-13-0.