



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7902**

BUENOS AIRES, **22 NOV 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003721-11-4, del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUINTILES ARGENTINA S.A. en representación de F. Hoffmann - La Roche Ltd., solicita autorización para efectuar el Ensayo Clínico denominado: "Estudio de Fase III, multicéntrico, randomizado, de 12 semanas, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de RO4917838 en pacientes con síntomas de esquizofrenia controlados sub-óptimamente, tratados con antipsicóticos, seguido por un periodo de tratamiento de 40 semanas de duración, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo." Protocolo NN25307, versión B de fecha 22 de Septiembre de 2010.

Que a tal efecto solicita autorización para ingresar al país la medicación y materiales necesarios así como enviar material biológico a Estados Unidos de Norteamérica (USA por sus siglas en inglés) y Holanda.

Que el transporte de muestras deberá cumplir con las normas de Bioseguridad vigentes y el envío de muestras biológicas deberá efectuarse bajo el estricto cumplimiento de las normas IATA correspondientes.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

7902

Que el protocolo y el modelo de consentimiento informado para el paciente versión general, han sido aprobados por el Comité de Ética detallado en el Anexo I de la presente Disposición.

Que asimismo el presente protocolo de investigación clínica fue autorizado por la Autoridad máxima de los centros donde se llevará a cabo, adjuntándose la nota compromiso del investigador y su equipo en cada uno de los centros propuestos, juntamente con sus antecedentes profesionales.

Que a fojas 539-550 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos, indicando en el ítem Justificación del uso de placebo lo siguiente: *"El estudio esta diseñado para investigar y confirmar si la administración de RO4917838 a pacientes estables con síntomas negativos de la esquizofrenia predominantes y persistentes, que reciben régimen de antipsicóticos pueden o no llevar a una mejoría de los síntomas negativos y también a nivel personal y de funcionamiento social observado con el desorden. No se utiliza un control activo debido a que no se han aprobado o establecidos tratamientos para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia. Todos los pacientes que entren en el estudio están recibiendo tratamiento antipsicótico estable el cual continuara durante la duración del estudio."*



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **7902**

Que la investigación en Farmacología Clínica resulta necesaria para obtener evidencia científica sólida que permita mejorar la calidad de la atención de la salud de la población.

Que para el desarrollo de la investigación clínica en general deben respetarse los derechos y libertades esenciales que son inherentes a la naturaleza humana, y consagrados en la Constitución Nacional y en los Tratados Internacionales de Derechos Humanos con jerarquía constitucional incorporados en el art. 75, inc. 22.

Que en tal sentido en toda investigación clínica debe salvaguardarse la dignidad de las personas intervinientes, asegurando sus derechos personalísimos, en especial, el respeto de su autonomía, su integridad física, psíquica y moral.

Que esta Intervención Nacional convocó una reunión el día ocho de Junio de 2011 juntamente con la Dirección de Asuntos Jurídicos, la Dirección de Evaluación de Medicamentos, el Representante de la firma recurrente y el investigador principal del estudio.

Que como resultado de dicha reunión las partes convocadas concluyeron en la necesidad de contar con un informe ampliado del Comité de Bioética e Investigación de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales que proporcione una evaluación independiente, competente y oportuna de los aspectos éticos, científicos y operativos del estudio propuesto (cfr. Disposición ANMAT N° 6677/10, sección C, puntos 4.2.2, 4.2.5, 4.2.6 y 5.2.6 entre otros), en virtud de las características específicas que presentan los potenciales participantes.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7902

Que a fs. 611/613 se adjunta el nuevo informe emitido por el Comité de Bioética e Investigación de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales efectuando las siguientes aclaraciones: "a) *Fundamentos, factibilidad y adecuación del estudio para nuestra población: La esquizofrenia es una patología en la cual los tratamientos actuales no satisfacen las expectativas de la medicina y de la comunidad en general. La evolución del conocimiento de las alteraciones neurofisiológicas que subyacen como fisiopatogénia de la enfermedad han permitido el desarrollo de nuevas moléculas con mejores perfiles de eficacia / efectos colaterales / adherencia. Pese a esto existe un alto porcentaje de pacientes que mantienen a largo plazo y por tiempo indeterminado sintomatología de diversas características que los limita en sus capacidades vitales. La comunidad científica mundial sigue en pos de alcanzar mejores ecuaciones terapéuticas y vemos que la molécula involucrada en este protocolo es un potencial progreso a los objetivos primarios del tratamiento de las personas que padecen esta enfermedad.* b) *Metodología: El diseño del estudio es correcto y no merece ninguna mención especial y* c) *Vulnerabilidad de la población de sujetos de estudio: La esquizofrenia es una patología del sistema nervioso central con manifestaciones sintomáticas variadas entre un sujeto y otro, entre diferentes momentos evolutivos en el mismo sujeto y que implica una evolución también dispar. Ya desde sus primeras descripciones en la historia de la Medicina y la Psiquiatría se evidenciaban un abanico de posibilidades evolutivas desde la Restitutio ad Integrum hasta la llamada Dementia Praecox en el*



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7902

otro extremo. Tradicionalmente se ha mantenido la idea del juicio desviado como situación mental de resultado binario (dos posibilidades Desviado o Conservado) pero, siendo en la esquizofrenia el devenir de un gradiente en el cual las personas tienen discriminación racional de juzgar, esto le permite vivir con autonomía en la comunidad. Solo en los casos extremos en los cuales la persona que la padece esta perturbada de tal manera que la capacidad judicativa condiciona su conducta. Es justamente en estos casos en los que podrían estar expuestos a diversos riesgos que implican que sea necesario la declaración de Incapacidad por parte del Poder Judicial del Estado. Tomando este concepto consideramos que solo la incapacidad puede ser definida en instancia judicial para evitar transitar por los caminos de la Discriminación de las personas por características que llevan a prejuicios y que como grupo que trabajamos en el campo de la salud mental rechazamos en forma absoluta. No obstante esto consideramos que las personas que padecen enfermedades del sistema nervioso central, en este caso esquizofrenia, deben ser apropiadamente informadas, de manera integral, acerca de su enfermedad, las características, evolución y posibilidades terapéuticas. En especial cuando se trata de pacientes que potencialmente serán sujetos de investigación, particularmente para este estudio, el medico investigador debe poner especial cuidado en que el paciente haya comprendido la totalidad de lo que esto implica, a saber, en primer lugar que se trata de una investigación, la naturaleza del estudio, sus objetivos, sus riesgos y beneficios, la voluntariedad para el inicio y también para su finalización. Asimismo creemos que



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7902

pese alas nuevas disposiciones, la presencia del testigo imparcial (aunque en nuestra opinión seguimos sugiriéndoles que sea un familiar o allegado) es necesaria. Le confirmamos que requerimos la presencia del testigo en el proceso de información y que como ya le ha sido mencionado en otros comunicados, el plan de monitoreo de este comité continuara inspeccionando las historias clínicas para evaluar la adecuada documentación y los documentos de consentimiento informado propiamente dichos."

Que a fs 614 la Dirección de Evaluación de Medicamentos ratifica el informe de aceptación de fs. 539/550 con el agregado de la siguiente observación: "A fojas 611-612 el Comité de Bioética e Investigación se expide en cuanto a la necesidad de la presencia de un testigo imparcial en el proceso de Consentimiento Informado"

Que conforme establece la Resolución del Ministerio de Salud Nº 1490/07, las Buenas Prácticas Clínicas son estándares éticos y científicos internacionalmente aceptados que establecen parámetros para el diseño, conducción, registro y reporte de los estudios que involucren la participación de seres humanos, cuyo cumplimiento asegura que los derechos, bienestar, seguridad y dignidad de las personas que participan en los mismos se hallan protegidos y son respetados.

Que teniendo en cuenta la vulnerabilidad que podría afectar a pacientes con esquizofrenia, resulta procedente imponer al Patrocinador y a los Investigadores Principales la obligación de enfatizar lo previsto en los puntos 5.2.6 y 5.2.7 de la Sección C de la Disposición ANMAT 6677/10 al momento de obtención del



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7902

consentimiento informado; ello sin perjuicio del cumplimiento general de la normativa vigente.

Que el punto 5.2.6 establece *"El proceso de obtención del consentimiento se deberá documentar en la historia clínica del participante, incluyendo fecha y hora de inicio, que se le brindó tiempo para reflexionar y hacer preguntas, se verificó la comprensión de la información, se firmaron dos originales de la página de firmas y uno de ellos se entregó al participante o a su representante"* y el punto 5.2.7 establece *"En los casos en que el consentimiento lo otorgue un representante legalmente aceptable del participante, o que se haya requerido un testigo para el proceso, se deberá documentar en la historia clínica el motivo de tal situación y el cumplimiento de los requisitos aplicables a la misma. En la historia clínica debe constar, además, tanto la presencia como la ausencia de una condición de vulnerabilidad del participante potencial"*.

5
Que la Resolución N° 1480/11 MS- SALUD PUBLICA de aplicación obligatoria para los estudios de Farmacología Clínica con fines de registro en el ámbito de aplicación de la ANMAT, que entrará en vigencia a los 90 días de su publicación en el Boletín Oficial (acaecida el 21 de Septiembre de 2011), establece en el Anexo I sección A3: *"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*



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7902

obtener nuevos conocimientos o de desarrollar nuevos tratamientos para la condición que padecen."

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

Que se aconseja acceder a lo solicitado por haberse cumplimentado lo establecido en la Disposición Nº 6677/10, sus modificatorias y concordantes, que aprueba el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma QUINTILES ARGENTINA S.A. en representación de F. Hoffmann – La Roche Ltd, a realizar el estudio clínico denominado: "Estudio de Fase III, multicentrico, randomizado, de 12 semanas, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de RO4917838 en pacientes con síntomas de esquizofrenia controlados sub-óptimamente, tratados con antipsicóticos, seguido por un periodo de tratamiento de 40 semanas de duración, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo." Protocolo NN25307, versión



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

7902

B de fecha 22 de Septiembre de 2010, que se llevará a cabo en los centros y a cargo del investigador que se detallan en el Anexo I de la presente Disposición.

ARTÍCULO 2º.- Apruébanse los modelos de consentimiento informado denominados: Información para el paciente y Formulario de Consentimiento Informado Versión 2.0 del 24 de Mayo de 2011, obrante a fs. 580/606, Formulario de Consentimiento Informado para el Cuidador Versión 1.0 del 17 de Noviembre de 2010, obrante a fs. 327/332, Información para el paciente y Formulario de Consentimiento Informado – Periodo de extensión a largo plazo opcional Versión 1.0 del 17 de Noviembre de 2010, obrante a fs. 333/343 y Formulario de Consentimiento Informado para el Cuidador – Periodo de extensión a largo plazo opcional Versión 1.0 del 17 de Noviembre de 2010, obrante a fs. 344/349.

ARTICULO 3º.- Autorízase el ingreso de la medicación y los materiales que se detallan en el Anexo I de la presente Disposición, al sólo efecto de la investigación que se autoriza en el Artículo 1º quedando prohibido dar otro destino a la misma, bajo penalidad establecida por la Disposición N° 6677/10.

ARTICULO 4º.- Autorízase el envío de muestras biológicas de acuerdo al detalle que obra en el Anexo I de la presente Disposición, a cuyos fines deberá recabar el solicitante la previa intervención del Servicio de Comercio Exterior de esta Administración Nacional.

ARTICULO 5º.- Los envíos autorizados en el artículo precedente deberán efectuarse bajo el estricto cumplimiento de las normas IATA correspondientes, asumiendo el



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

7902

solicitante las responsabilidades emergentes de los posibles daños que pudieran caber por dicho transporte.

ARTICULO 6º.- 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 al efecto, para su evaluación y conclusiones finales por parte de los funcionarios que serán designados a tal efecto. En caso contrario los responsables se harán pasibles de las sanciones pertinentes que marca la Ley Nº 16.463 y la Disposición Nº 6677/10.

ARTICULO 7º.- Establécese que de acuerdo a lo dispuesto en el punto 3.11, Sección C, Anexo I de la Disposición ANMAT nº 6677/10, la firma QUINTILES ARGENTINA S.A. quien conducirá el ensayo clínico en la República Argentina, quedará sujeta a la citada normativa, asumiendo todas las responsabilidades que corresponden al patrocinador en materia administrativa, contravencional y civil.

ARTICULO 8º.- Establécese 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 Patrocinante y a los Investigadores Principales, la obligación de enfatizar los puntos 5.2.6 y 5.2.7 de la Sección C de la Disposición ANMAT 6677/10, al momento de obtención del consentimiento con el objeto de asegurar que los pacientes presten su consentimiento informado libremente, verificando en cada caso que los mismos han comprendido la



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7902

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.

ARTICULO 9º.- Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al patrocinador y a los investigadores principales que se detallan en el Anexo I de la presente Disposición y hágaseles entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-003721-11-4.

DISPOSICION Nº

rlr

7902

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Handwritten initials



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

7902

ANEXO I

- 1.- PATROCINANTE: QUINTILES ARGENTINA S.A. en representación de F. Hoffmann – La Roche Ltd.
- 2.- TÍTULO DEL PROTOCOLO: "Estudio de Fase III, multicentrico, randomizado, de 12 semanas, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de RO4917838 en pacientes con síntomas de esquizofrenia controlados sub-óptimamente, tratados con antipsicóticos, seguido por un periodo de tratamiento de 40 semanas de duración, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo." Protocolo NN25307, versión B de fecha 22 de Septiembre de 2010
- 3.- FASE DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA: III.
- 4.- CENTROS PARTICIPANTES, INVESTIGADORES, COMITÉS DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTOS INFORMADOS ESPECÍFICOS:

Información del Investigador y del centro de Investigación	
Nombre del investigador	Ricardo Marcelo Corral
Nombre del centro	Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM)
Dirección del centro	Av. Cerviño 4634 Piso 5, Dpto. B, C1425AHQ, C.A.B.A.
Teléfono/Fax	(011) 4772-7834 / 4774-2339
Correo electrónico	ricardomarcelocorral@fibertel.com.ar
Nombre del CEI	Comité de Bioética e Investigación de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales.
Dirección del CEI	Av. Cerviño 4634 Piso 5, Dpto B, C1425AHQ, C.A.B.A.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

7902

Nº de versión y fecha del consentimiento	Información para el paciente y Formulario de Consentimiento Informado Versión 2.0 del 24 de Mayo de 2011. Formulario de Consentimiento Informado para el Cuidador Versión 1.0 del 17 de Noviembre de 2010. Información para el paciente y Formulario de Consentimiento Informado – Periodo de extensión a largo plazo opcional Versión 1.0 del 17 de Noviembre de 2010. Formulario de Consentimiento Informado para el Cuidador – Periodo de extensión a largo plazo opcional Versión 1.0 del 17 de Noviembre de 2010.
--	---

5.- INGRESO DE MEDICACIÓN:

12.000 bilsters conteniendo 16 comprimidos de RO4917838 10mg, 20mg o pabebo.

6.- INGRESO DE MATERIALES:

400 kits de laboratorio

25 Electrocardiógrafos incluyendo sus cables y accesorios para normal funcionamiento.

10.000 tubos

5.000 tubos con citrato

5.000 tubos con gel separador

5.000 tubos con EDTA

5.000 tubos para transporte de muestras

5.000 recipientes para recolección de orina

5.000 recipientes estériles para recolección de muestras

5.000 test de embarazo



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

7902

5.000 agujas

5.000 pipetas

5.000 viales plásticos

4.000 bolsas con cierre hermético para el transporte de muestras

4.000 tiras reactivas para orina

4.000 tabletas conservantes para el transporte de orina

200 rejillas sostenedoras de tubos

1.000 apósitos

1.500 portaobjetos

1.500 sostenedores de aguja

7.- EGRESO DE MUESTRAS:

Muestras de orina, suero y plasma serán exportadas a:

Quintiles Laboratories Ltd. USA

1600 Terrell Mill Road, SE

Suite 100, Marietta, GA, 30067-8340, USA

PARA International – EDS (PK analysis)

Westerbrink 3

9405 BJ Assen, The Netherlands



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Roche SCO Sample Handling Bldg 40/112

340 Kingsland Street

Nutley, NJ 07110, USA

Expediente Nº 1-0047-0000-003721-11-4.

DISPOSICION Nº

7902

rlr

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.