



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

BUENOS AIRES, 29 Feb 2008

VISTO la Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/97, la Disposición A.N.M.A.T. N° 2124/05, el Expediente N° 1-0047-0000-024488-07-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que por Disposición A.N.M.A.T N° 5330/97 se aprobó el Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica.

Que por Disposición A.N.M.A.T N° 2124/05 se aprobó la modificación de la Disposición ANMAT 5330/97 con relación a la modalidad de los reportes de seguridad.

Que durante la aplicación de la Disposición A.N.M.A.T. N° 2124/05 se han presentado una diversidad de informaciones no específicas de seguridad que han demostrado la necesidad de ordenar, adecuar y optimizar nuevamente el sistema de reportes de seguridad de los ensayos clínicos aprobados en el marco de la Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/97.

Que a tal fin y para adecuar la forma, el contenido y los tiempos de los reportes, se han tomado en cuenta normas internacionales, tales como el Documento de las Américas, producto del trabajo del Grupo de Buenas Practicas Clínicas de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica de la Organización Panamericana de la



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

Salud, como así también la Conferencia Internacional de Armonización (I.C.H.) en particular el documento E2A.

Que asimismo se ha tomado como referencia la Resolución del Ministerio de Salud n° 1490/07, que aprueba la Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos.

Que la nueva forma de reportar las Reacciones Adversas Medicamentosas, Serias e Inesperadas (RAMSI) permitirá establecer un seguimiento expedito tanto de los reportes locales de la toxicidad de las drogas en investigación que se utilizan en estudios clínicos en el país, como de los datos internacionales de las drogas en investigación.

Que asimismo la modificación permitirá ordenar de manera más clara el curso de todas las informaciones de seguridad que los patrocinantes deben presentar a la Autoridad Regulatoria, y otros aspectos referidos al curso que se debe otorgar a las informaciones que deben recibir tanto los investigadores como los Comités de Ética y los Comités de Docencia e Investigación.

Que asimismo permitirá interrelacionar los datos y analizar en forma exhaustiva la seguridad de las drogas autorizadas en los estudios aprobados por esta Administración Nacional.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos considera que la importancia de contar con información oportuna de seguridad de las drogas en investigación justifica la necesidad de efectuar la modificación de los reportes de seguridad de acuerdo al resultado de



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

la evaluación y experiencia en la aplicación de la Disposición A.N.M.A.T. N° 2124/05 desde su entrada en vigencia.

Que a fojas 1, 2 y 24 obran los informes técnicos favorables de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 253/08.

Por ello,

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Modifícase el punto 9, parte A- De los Investigadores, Capítulo IV, Título II, Anexo I de la Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/97, sustituyéndolo por el texto que obra como Anexo I de la presente Disposición, y que forma parte integrante de la misma.-

ARTICULO 2°.- Incorpórase como punto 7, parte B- Del Patrocinante, Capítulo IV, Título II, Anexo I de la Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/97, el texto que obra como Anexo II de la presente Disposición, y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3°.- Modifícanse las definiciones "Reacción Adversa Medicamentosa"; "Reacción Adversa Medicamentosa Seria" e incorpórase la definición "Reacción Adversa



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

Medicamentosa Inesperada" al Glosario de la Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/97 de acuerdo con los contenidos que como Anexo III forman parte de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Suprímase el punto 3.9.5, Capítulo VIII "De la Información Clínica", Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5330/97.

ARTICULO 5°.- Modifícase el punto 3.9.4, Capítulo VIII "De la Información Clínica" de la Disposición A.N.M.A.T N° 5330/97 por los contenidos que como Anexo IV forman parte de la presente Disposición.

ARTICULO 6°.- Derógase la Disposición A.N.M.A.T. N° 2124/05.

ARTICULO 7°.- Regístrese; comuníquese a quien corresponda, a CILFA, CAEME, COOPERALA y CAPEMVEL. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación en el Boletín Oficial. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-024488-07-9

DISPOSICION N° 1067



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

ANEXO I

Modifícase el Punto 9, parte A- De los Investigadores, Capítulo IV, Título II, Anexo I de la Disposición A.N.M.A.T N° 5330/97, sustituyéndolo por el siguiente texto:

9.- Reportar:

9.1.- Los Eventos Adversos Serios (EAS) en forma inmediata al Patrocinador, excepto aquellos eventos que el protocolo identifica como que no necesitan reporte inmediato.

9.2.- Los reportes inmediatos deben ser seguidos de reportes detallados.

9.3.- Los reportes inmediatos y de seguimiento deberán identificar al(los) sujeto(s) por medio de un código único.

9.4.- El Investigador deberá reportar los Eventos Adversos Serios e Inesperados al(los) Comité(s) de Docencia e Investigación y de Ética de acuerdo a los requerimientos, en tiempo y forma, establecidos por los mismos.

Expediente N° 1-0047-0000-024488-07-9

DISPOSICION N° 1067



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

ANEXO II

Incorpórase como punto 7, parte B- Del Patrocinante, Capítulo IV, Título II, Anexo I de la Disposición A.N.M.A.T N° 5330/97, el siguiente texto:

7.- Asegurar con relación a los Reportes de Seguridad lo siguiente:

7.1.- Reacciones Adversas Medicamentosas Serias e Inesperadas (RAMSI) ocurridas dentro del territorio nacional:

7.1.1.- El Patrocinador debe asegurar que todas las RAM a su vez serias e inesperadas reportadas por los Investigadores del estudio, sean enviadas a la A.N.M.A.T en un plazo de 15 días hábiles a partir de la toma de conocimiento del Patrocinador. Cuando las RAM serias e inesperadas sean fatales o amenacen la vida deberán ser reportadas en un plazo de 7 días hábiles a partir de la toma de conocimiento por parte del Patrocinador.

7.1.2.- Los reportes iniciales deben ser seguidos por reportes detallados, dentro de los 14 o 7 días hábiles posteriores, respectivamente. En dichos reportes deberán describirse el balance riesgo-beneficio para el fármaco en estudio y con respecto a las indicaciones que se están estudiando en el país y detallando si hay Reportes de Eventos similares con esta droga en otros individuos (dentro y fuera del país).

7.1.3.- Se aceptará un único Reporte de RAMSI por droga, haciendo referencia a todos los expedientes y disposiciones aprobatorias por parte de esta A.N.M.A.T. de estudios que se están realizando en el país con dicha droga.



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

7.1.4.- El Patrocinador debe comunicar inmediatamente al (los) Investigador(es), al (los) Comité de Ética y Docencia e Investigación que aprobaron el estudio de todas las Reacciones Adversas Medicamentosas que sean a la vez Serias e Inesperadas ocurridas en otros centros de investigación del país.

7.1.5.- El Patrocinador debe informar al (los) Investigador(es), al (los) Comité de Ética y Docencia e Investigación que aprobaron el estudio de toda otra información relevante con respecto al producto de investigación en un plazo no mayor a 15 días hábiles a partir de la recepción inicial de la información por parte del Patrocinante.

7.1.6.- Cuando las Reacciones Adversas Serias e Inesperadas ocurran en un ensayo clínico doble ciego, se deberá develar el código de tratamiento de ese paciente concreto a 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 resultados así como de la elaboración de las conclusiones del estudio.

7.1.7.- Las Reacciones Adversas atribuibles a placebo o al comparador no estarán sujetas a este sistema de notificación individualizada.

7.1.8.- En los reportes que se presenten a esta Administración deberá constar:

7.1.8.1.- Tipo de Reporte

7.1.8.1.1.- Inicial

7.1.8.1.2.- Seguimiento, para ser adjuntado al original

7.1.8.1.3.- Final, para ser adjuntado al original



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

- 7.1.8.2.- Número de la Disposición A.N.M.A.T. que autorizó el estudio.
- 7.1.8.3.- Título del Protocolo
- 7.1.8.4 .- Nombre de la droga en estudio (código, DCI y/o nombre comercial).
- 7.1.8.5.- Nombre del Patrocinador.
- 7.1.8.6.- Nombre y dirección del elaborador
- 7.1.8.7 .- Nombre del centro de investigación
- 7.1.8.8.- Nombre del Investigador principal.
- 7.1.8.9.- Código del paciente.
- 7.1.8.10.- Descripción del evento
- 7.1.8.11.- Antecedentes relevantes del paciente
- 7.1.8.12.- Drogas que toma el paciente, especificando dosis y vía de administración.
- 7.1.8.13.- Condición actual del paciente.
- 7.1.8.14.- Si el evento se detuvo al suspender el tratamiento.
- 7.1.8.15.- Si el evento reapareció con al reintroducción del tratamiento.
- 7.1.8.16.- Fechas en las cuales se administró el tratamiento
- 7.1.8.17.- Fecha en que el Investigador completa el formulario de reporte.
- 7.1.8.18.- Fecha de recepción por parte del Patrocinador.
- 7.1.8.19.- Análisis de causalidad

7.2.- RAMSI ocurridas fuera del territorio nacional:



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

El Patrocinador debe asegurar que todas las RAM a su vez Serias e Inesperadas reportadas por los Investigadores del estudio sean enviadas a la A.N.M.A.T. en un Reporte Semestral (a partir de la aprobación del estudio en el país), conteniendo:

7.2.1.- Resumen de las RAMSI en un cuadro en el que se incluya: código del paciente, RAMSI, país de origen, fecha de aparición del evento. Se recomienda clasificarlos por sistema y subclasificarlos por evento. Se aceptará un único Reporte Semestral por droga, haciendo referencia a todos los expedientes y disposiciones aprobatorias por parte de esta A.N.M.A.T. de estudios que se están realizando en el país con dicha droga.

7.2.2.- Análisis del Patrocinador del balance riesgo-beneficio global para la totalidad de los Reportes correspondientes al periodo mencionado en el expediente para el fármaco en estudio y con respecto a las indicaciones que se están estudiando en el país.

7.2.3.- Análisis del Patrocinador del balance riesgo beneficio individual para cada una de las RAMSI en los reportes individuales. Es necesario adjuntar solo aquellos reportes que determinen cambio negativo y grave en el balance riesgo-beneficio de la droga, conteniendo el reporte inicial y, si se encuentran disponibles, los reportes de seguimiento y final a continuación.. El resto de los Reportes individuales no deberán ser adjuntados, deberán quedar en poder de Patrocinador a disposición de esta Administración.

7.2.4.- Cuando se encuentren disponibles, deberán adjuntarse los Reportes del Comité de Seguridad de Datos del estudio clínico en los Reportes Semestrales.



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

7.2.5.- Cuando se detecta un cambio negativo y grave en el balance riesgo beneficio del fármaco en estudio y con respecto a las indicaciones que se están estudiando en el país, antes del plazo establecido para el Reporte Semestral, deberá informarse a la A.N.M.A.T. en forma expeditiva, cumpliéndose con los plazos establecidos para el reporte de las RAMSI Nacionales.

Expediente N°1-0047-0000-024488-07-9

DISPOSICION N° 1067



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

ANEXO III

Modifícanse las definiciones "Reacción Adversa Medicamentosa"; "Reacción Adversa Medicamentosa Seria" e incorpórase la definición "Reacción Adversa Medicamentosa Inesperada" al Glosario de la Disposición A.N.M.A.T N° 5330/97 como se detalla a continuación:

Reacción Adversa Medicamentosa:

En la investigación clínica, antes de la aprobación de un producto medicinal o de sus nuevos usos, particularmente cuando la(s) dosis terapéutica(s) no puede(n) establecerse, deberán considerarse reacciones Adversas medicamentosas, todas las respuestas nocivas a un producto medicinal. La frase "respuestas a un producto medicinal" significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada. Con respecto a los productos medicinales en el mercado, una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurra a dosis normalmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de estados fisiológicos.-

Reacción Adversa Medicamentosa Inesperada:

Una reacción adversa cuya naturaleza, severidad o frecuencia de aparición no es consistente con la información aplicable del producto (por ejemplo, el Manual del Investigador para un producto de investigación no aprobado, o el prospecto para un producto medicinal aprobado).

Reacción Adversa Medicamentosa Seria:



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

Cuando una Reacción Adversa Medicamentosa resulta a cualquier dosis en fallecimiento; amenaza la vida; requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente; da como resultado incapacidad o invalidez persistente o significativa o anomalía congénita o defecto de nacimiento.

No deberán incluirse en los Reportes de RAMSI aquellos eventos adversos que se sospecha que están vinculados a la falta de eficacia de la medicación en estudio.

Expediente N° 1-0047-0000-024488-07-9

DISPOSICION N° 1067



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

2008" Año de la enseñanza de las Ciencias"

ANEXO IV

Modificase el punto 3.9.4, Capítulo VIII "De la Información Clínica" de la Disposición A.N.M.A.T N° 5330/97 de la siguiente forma:

Información sobre la notificación de Reacciones Adversas Medicamentosas en la forma y tiempos estipulados en la presente norma.

Expediente N° 1-0047-0000-024488-07-9

DISPOSICION N° 1067