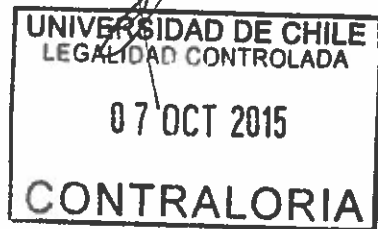


APRUEBA CONTRATO DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS PARA LA REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO ENTRE LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A. Y LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE.



RESOLUCION EXENTA N° 3187

SANTIAGO, - 1 OCT 2015



VISTO: Las facultades que me confiere el Reglamento General de Facultades contenido en el Decreto Universitario Exento N°906 de 2009; el Decreto Universitario N°2784 de 2014; lo dispuesto en Decreto Universitario Exento N°007732, de 1996, todos en relación con los artículos 36 y 37 del Estatuto de la Universidad de Chile contenido en el D.F.L. N°153 de 1981, cuyo texto refundido, coordinado y sistematizado se contiene en DFL N°3 de 10 de marzo de 2006, y en el Reglamento de Administración Presupuestaria y de Administración de Fondos, aprobado por Decreto Universitario N°2.750, de 1978; y lo señalado en la Resolución N°1600 de 2008 de la Contraloría General de la República,

RESUELVO:

1. APRUÉBESE el contrato de prestación de servicios para la realización de un estudio farmacocinético y su Anexo N°1 Protocolo Estudio Farmacocinético, suscrito entre Laboratorios Andrómico S.A. y la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, con fecha 11 de septiembre de 2015, y cuyo texto es el siguiente:

“En Santiago de Chile, a 11 de septiembre de 2015, entre **LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A.**, en adelante “**ANDRÓMACO**, Rol Único Tributario N° 76.237.266-5, representada por João Marques Simões, Cédula Nacional de Identidad para Extranjeros N° 24.672.709-0, y por María Teresa Hudson Urrutia, Cédula de Nacional de Identidad N° 7.683.318-4, todos domiciliados para estos efectos en Avenida Quilín N° 5273, Comuna de Peñalolén, Santiago, por una parte; y por la otra la **FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE**, Rol Único Tributario N° 60.910.000-1, representada por su Decano Prof. Dr. Manuel Kukuljan Cédula Nacional de Identidad N° 9.080.701-3, ambas domiciliadas en esta ciudad, en Avenida Independencia N° 1027, Comuna de Independencia, en adelante, “**MED-UCH**”, ambos comparecientes en adelante denominados conjuntamente como las “Partes” se ha acordado lo siguiente:

CONSIDERANDO:

Uno) La Universidad de Chile una persona jurídica de derecho público institución de educación superior, a la que corresponden, de acuerdo al Estatuto Universitario, funciones como la generación, desarrollo, integración y comunicación del saber y dominios de la cultura, que conforman la complejidad de su quehacer y orientan la educación que imparte, la formación de personas y la contribución al desarrollo espiritual y material de la nación, las que asume con vocación de excelencia, el cumplimiento de su misión a través de las funciones de docencia, investigación y creación en las ciencias y las tecnologías, en el área de la salud, procurando cumplirlas al más alto nivel de exigencia, y



la contribución a las Ciencias Médicas y a la formación de profesionales en el área, en estrecho contacto con la comunidad y realidad del país y con profundo conocimiento de las peculiaridades nacionales. En ese ámbito, la Facultad de Medicina realiza, entre otras cosas, estudios clínicos, encontrándose debidamente autorizado al efecto por las autoridades sanitarias competentes para la realización del estudio objeto de este **Contrato**.

Dos) ANDRÓMACO es una sociedad anónima constituida en conformidad a las leyes de la República de Chile, que se dedica a la fabricación, compra, venta, importación, exportación, distribución y, en general, la adquisición y enajenación de: especialidades farmacéuticas, específicos, productos y preparados medicinales, productos químicos, biológicos y bioquímicos, entre otros, sea que los productos y materias antes indicados, sean de fabricación propia o adquiridos de terceros, sea que ellos estén amparados por marcas, patentes y procedimientos registrados a nombre de la sociedad o de terceros.

Tres) ANDRÓMACO tiene la necesidad de encargar el desarrollo y ejecución del Estudio farmacocinético **EC1503 - PK AVD + T**, en adelante el "**Estudio**" contemplado dentro de las etapas de un proyecto adjudicado y financiado, en parte, por InnovaChile de CORFO, bajo el código 12IDL2-13653 denominado "*Farmacocinética de un Nuevo Sistema de Liberación Vaginal de Testosterona y Dehidroepiandrosterona (DHEA)*".

Cuarto) Que **MED-UCH** cumple con todos los requisitos legales, reglamentarios y administrativos para el desarrollo y ejecución del **Estudio**.

Se ha convenido el siguiente Contrato de Prestación de Servicios, en adelante el "**Contrato**", el que da cuenta de las cláusulas siguientes;

PRIMERO: OBJETO DEL CONTRATO

Por medio del presente **Contrato**, **ANDRÓMACO** encarga a **MED-UCH**, el desarrollo y ejecución del **Estudio**.

SEGUNDO: OBLIGACIONES DE MED-UCH

MED-UCH se obliga a cumplir íntegramente con la ejecución del **Estudio**, en forma eficaz y oportuna, cumpliendo con cada una de las condiciones y términos del Protocolo Clínico presentado por **ANDRÓMACO**, en adelante el "**Protocolo**" el cual consta en el **Anexo N° 1** de este **Contrato**, que debidamente firmado por ambas Partes se entenderá parte integrante del mismo.

Además, se obliga a ejecutar el **Estudio** en estricto cumplimiento a lo dispuesto en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Organización Panamericana de la Salud (BPC), la Norma Técnica N° 57 Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos del Ministerio de Salud, las disposiciones del Comité de Evaluación Etico-Científico correspondiente, regulado en el punto VIH (Constitución del Comité de Evaluación Ético - Científico) de la norma precitada, y en general con lo ordenado por cualquier norma de la legislación chilena referente al objeto de este **Contrato**.

El **Estudio** se realizará en el centro, el Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) ubicado en dependencias del Hospital Clínico San Borja Arriarán, en Avenida Santa Rosa N°1234, comuna de Santiago. Es responsabilidad de **MED-UCH** obtener y contar con todas las autorizaciones necesarias para la realización del objeto de este **Contrato** en la dependencia ya individualizada.

MED-UCH seleccionará y designará los investigadores, y en general el personal necesario, todos suficientemente capaces e idoneos para la realización del **Estudio**, a efectos de que realicen todas las prestaciones que son necesarias para el cumplimiento del propósito perseguido por **ANDRÓMACO**, bajo su exclusiva supervisión y sin que exista entre estas personas y **ANDRÓMACO** relación laboral alguna, ni vínculo de subordinación ni dependencia.

MED-UCH designa al **Dr. Ariel Fuentes García**, como investigador principal del **Estudio** en el **Centro IDIMI**. En adelante el "**Investigador Principal**".

Se deja constancia que el **Dr. Ariel Fuentes García** suscribe este **Contrato** sólo como constancia de conformidad, con su designación como **Investigador Principal** en el centro de **IDIMI**, y con la totalidad de las cláusulas, condiciones y obligaciones contenidas en el presente **Contrato**, y en tal calidad no representan ni comprometen en caso alguno a la Facultad de Medicina ni a la Universidad de Chile, sin perjuicio de lo establecido en el presente **Contrato**. En caso de renuncia o remoción del **Investigador Principal**, su reemplazante será designado por **MED-UCH** en acuerdo con **ANDRÓMACO**, debiendo el designado adherir formalmente al presente **Contrato**.

TERCERO: DECLARACIONES.

Dadas las especiales características del **Estudio**, y a fin de garantizar la seguridad de las mujeres participantes (en adelante los "**Sujetos**" o "**Sujeto**"), el **Investigador Principal** y **MED-UCH** declaran y manifiestan:

1. Que el **Investigador Principal** es médico, título emitido por Universidad de Chile, y es **Especialista en Ginecología y Obstetricia**.
2. Que **MED-UCH** es una institución de educación superior, que cumple con todos los lineamientos y legislación que rigen actualmente en Chile para este tipo de instituciones, y declara estar capacitada y tener conocimientos necesarios para desarrollar, vigilar y reportar el **Estudio**, así como contar con los permisos, autorizaciones y reconocimientos legales y administrativos necesarios para que su trabajo tenga pleno valor, y que se encuentra debidamente acreditada ante la autoridad sanitaria competente.

CUARTO: OBLIGACIONES DE MED-UCH

MED-UCH y el **Investigador Principal** darán estricto cumplimiento a todo lo previsto en el **Protocolo**. En tal sentido, se comprometen a:

1. Realizar el **Estudio** de conformidad con los procedimientos establecidos al efecto en el correspondiente **Protocolo** y con las tareas que forman parte integrante del presente **Contrato**.
2. Realizar y/o supervisar permanentemente todos los procedimientos vinculados con el desarrollo del **Estudio**, que se detallan a continuación:
 - 2.1. Respetar y cumplir las Buenas Prácticas Clínicas de la Organización Panamericana de la Salud (BPC).
 - 2.2. Respetar y cumplir la Norma Técnica N° 57 Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos del Ministerio de Salud.
 - 2.3. Respetar y cumplir las disposiciones del Comité de Evaluación Etico-Científico competente, y en general con lo ordenado por cualquier norma de la legislación chilena referente al objeto de este **Contrato**.
 - 2.4. Garantizar que el **Estudio** se realizará exclusivamente en Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), ubicado en dependencias del Hospital San Borja Arriarán.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

2.5. Cumplir los criterios de inclusión y exclusión de Sujetos de acuerdo al Protocolo.

2.6. Cumplir las visitas de seguimiento.

2.7. No implementar enmienda alguna al Protocolo, sin previo acuerdo por escrito de ANDRÓMACO, excepto cuando a su criterio sea necesario eliminar un mal inmediato de un Sujeto.

2.8. Responsabilizarse de que el personal a cargo cumpla con las tareas que se les hayan asignado durante la realización del Estudio, en los términos descritos en el Protocolo.

3. Gestionar, poniendo todos los medios razonables a su alcance, la aprobación del Estudio, de las enmiendas que pudieran surgir (autorizadas por ANDRÓMACO) y del documento del consentimiento informado, por parte del Comité de Evaluación Ético-Científico competente.

4. Permitir el monitoreo y/o auditoría del Estudio y de su documentación por parte del ANDRÓMACO, Autoridades Sanitarias, Comités de Ética, e Innova Chile de Corfo, si así lo requirieren.

5. Efectuar el cuidado médico y el seguimiento de los Sujetos que participen del Estudio.

6. Dispensar a los Sujetos la medicación indicada en el Protocolo.

QUINTO: DECISIONES MÉDICAS RELACIONADAS CON EL ESTUDIO.

MED-UCH y el Investigador Principal tiene a su exclusivo cargo el cuidado médico de los Sujetos que participen en el Estudio. Por tal motivo, éstos serán los únicos responsables por las decisiones médicas relacionadas con el Estudio, antes, durante y después de la realización de éste. Por ello, MED-UCH y el Investigador Principal deben:

1. Asegurar que los Sujetos sean provistos de un cuidado médico adecuado, y en especial ante la aparición de cualquier evento adverso relacionado con el Estudio.

2. Comunicar inmediatamente vía correo electrónico a ANDRÓMACO (a las direcciones: rodrigo.jara@grunenthal.com ; shuchen.chen@grunenthal.com y marianela.beltran@grunenthal.com) la eventual suspensión y/o retiro de una persona en estudio e informar los motivos del mismo.

SÉXTO: OBLIGACIONES DE ANDRÓMACO.

ANDRÓMACO se obliga a:

1. Proporcionar un "Investigational Drug Brochure" que incluya toda la información disponible sobre el producto a evaluar, de acuerdo a lo señalado Norma Técnica N° 57 Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos del Ministerio de Salud, y el documento o formato del Consentimiento Informado, para la revisión de MED-UCH, para que ambos sean presentados posteriormente por el Investigador Principal al Comité de Evaluación Ético-Científico correspondiente.

2. Entregar, en general, toda la información que requiera MED-UCH para la ejecución del Estudio.

3. Presentar ante el Instituto de Salud Pública de Chile, la solicitud de autorización para el uso de productos farmacéuticos sin registro sanitario con fines de investigación científica en seres humanos, y solicitar cualquier otra autorización que se requiera al efecto.

4. Proveer a MED-UCH, mientras dure el Estudio, el producto en investigación (en adelante el "Producto") de manera absolutamente gratuita, para que ésta lo haga llegar al

Investigador Principal y/o a los médicos o investigadores que desarrollen el Estudio, de acuerdo a la información detallada en el Protocolo.

5. Informar a las autoridades sanitarias chilenas, si corresponde, todos los eventos adversos que correspondan, de acuerdo a lo establecido en la legislación.

6. Notificar al Instituto de Salud Pública, si correspondiera, cualquier enmienda al **Protocolo**.

7. Encargarse de la destrucción del **Producto** en estudio sobrante una vez finalizado el **Estudio**.

8. Comunicar los resultados del informe final a las autoridades sanitarias chilenas, si corresponde.

9. Pagar el precio como contraprestación a los servicios según la cláusula siguiente.

SÉPTIMO: PRECIO, FACTURACIÓN Y PAGO.

ANDRÓMACO se obliga a pagar a **MED-UCH** por los servicios contratados un precio total de \$ 33.376.625 (treinta y tres millones trescientos setenta y seis mil seiscientos veinticinco pesos).

Dicho precio se pagará, en las proporciones indicadas a continuación, una vez verificadas las siguientes condiciones o hitos de pago;

- A) 65% del precio total contra la aprobación del **Protocolo**, por parte del Comité de Evaluación Ético-Científico competente.
- B) 35% del precio total, contra presentación de informe final, recibido conforme por **ANDRÓMACO**.

MED-UCH deberá emitir la factura correspondiente a cada uno de los pagos que deban realizarse conforme a los hitos de pago antes mencionados.

ANDRÓMACO tendrá un plazo de 15 días corridos contados desde la recepción de la factura para reclamar de su contenido.

El pago se efectuará dentro del plazo de 45 días corridos desde la recepción conforme de la factura.

OCTAVO: INDEMNIZACIONES.

Será de cargo de **ANDRÓMACO** la reparación de los perjuicios y los costos ocasionados por los procedimientos y por el tratamiento médico que tuvieron su causa u origen en cualquier lesión relacionada con el **Estudio**, siempre que éste se haya ajustado en forma precisa y exacta al **Protocolo** y que el **Investigador Principal y/o MED-UCH** hayan cumplido a cabalidad con todas sus obligaciones, en especial, aquellas relacionadas con el monitoreo y atención médica permanente de los **Sujetos** incorporados en el **Estudio**, o que los perjuicios y los costos antes referidos no puedan ser imputados a culpa o negligencia del **Investigador Principal y/o MED-UCH**. En caso contrario, la reparación de los perjuicios correrá por cuenta exclusiva de estos últimos. En tal sentido, la parte que resulte responsable reintegrará a la otra parte los costos en los que hubieren incurrido por tales motivos.

A los fines de esta cláusula se entenderá por "*lesión relacionada con el Estudio*" cualquier daño físico provocado por el producto o por los procedimientos requeridos por el **Estudio**.

Las Partes convienen que ANDRÓMACO sólo será responsable y asumirá la obligación prevista en esta cláusula si se cumplen los siguientes supuestos:

1. Que **MED-UCH** y el **Investigador Principal** hayan seguido estrictamente los procedimientos establecidos en el **Protocolo**.
2. Que exista un consentimiento informado firmado y fechado de acuerdo a lo establecido por la legislación vigente.
3. Que la lesión haya sido inmediatamente reportada a **ANDRÓMACO**.
4. Que **ANDRÓMACO** cuente con la colaboración de **MED-UCH** y del **Investigador Principal** para mitigar los daños y costos.
5. Que la selección de los **Sujetos** de investigación por parte del **Investigador Principal** cumpla absolutamente con todos los criterios de inclusión y no presente ningún criterio de exclusión tal como se establece en el **Protocolo**.

NOVENO: SEGUIMIENTO E INFORMES.

ANDRÓMACO, las autoridades sanitarias competentes e Innova Chile de Corfo, tendrán la facultad de realizar, en forma directa, labores de seguimiento a las actividades desarrolladas en el cumplimiento del **Contrato**.

Además, **MED-UCH** deberá elaborar y entregar a **ANDRÓMACO**, informes o reportes respecto a los avances y resultados del **Estudio**. Así, deberá entregar reportes mensuales sobre el progreso del reclutamiento de los sujetos, un primer informe parcial (entre el 4° y 6° mes de iniciado el **Estudio**), y un informe final (entre el 8° y 10° mes de iniciado el **Estudio**), los cuales deberán señalar el estado de avance del **Estudio**, y toda la información relativa a éste.

DÉCIMO: INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DEL ESTUDIO CLÍNICO

Para cumplimiento con las regulaciones mundiales y locales relativas a Información de Seguridad del producto en investigación, **ANDRÓMACO** acepta que es la responsable de todo el proceso local e internacional de notificar a la autoridad sanitaria, los eventos adversos serios relacionados e inesperados (EASRI), con el(los) producto(s) en investigación ocurridos en ensayos clínicos de fase I, II y III, ante la autoridad sanitaria y el envío de los Reportes Periódicos de Seguridad (DSUR, para medicamento en investigación y, otros) en forma anual, a partir de la fecha de autorización de la importación y uso del producto farmacéutico en investigación, y al término del ensayo clínico, o cuando la autoridad regulatoria así lo solicite.

Evento Adverso Serio (EAS) o Reacción Adversa Medicamentosa Seria (RAM Seria), de acuerdo a la Resolución N° 442 del Instituto de Salud Pública de Chile con fecha 13.02.2012, éste se define como: cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. Se debe evaluar con juicio médico y científico aquellos casos que, a pesar de no ser fatales o amenacen la vida, ponen en peligro al paciente o pueden requerir una intervención para prevenir alguno de los resultados descritos anteriormente, ya que éstos también debieran ser considerados como reacciones adversas serias o graves.

El **Investigador Principal** deberá reportar inmediatamente a ANDRÓMACO, dentro de las 24 horas en los días hábiles, todos los efectos adversos serios ocurridos durante el estudio, independientemente de su relación con el(los) producto(s) en investigación. Los reportes inmediatos deberán ser seguidos por medio de reportes escritos detallados. Los reportes inmediatos y de seguimiento deberán identificar a los sujetos por los números de código único asignado a los sujetos del estudio en lugar de los nombres del sujeto, números de identificación personal y/o direcciones. El Investigador deberá también cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables relacionados con el reporte de reacciones adversas medicamentosas serias inesperadas a la(s) autoridad(es) regulatoria(s) y al Comité Ético-Científico Competente.

Para los reportes inmediatos y de seguimientos, el **Investigador Principal** deberá completar el formulario de evento adverso serio proporcionando la siguiente información y también acompañar otros documentos/informes adicionales que considere relevante y/o que solicite tanto ANDRÓMACO o la autoridad sanitaria:

- Código del estudio clínico
- Número de código único asignado al sujeto en estudio
- Fecha inicio EAS
- Fecha término EAS
- Una breve descripción del evento, la evolución, y tratamiento.
- Criterio de gravedad
- Resultado
- Medicación concomitante al inicio del evento y si uno de los medicamentos concomitantes también es sospechoso de haber causado el evento.
- Antecedentes relevantes / condiciones médicas pre-existentes.
- Evaluación del Investigador de la relación a producto en investigación.

Toda la información adicional relativa a la AE hasta el término del estudio o el resultado definitivo debe ser comunicada por el informe de seguimiento con celeridad.

ANDRÓMACO deberá confirmar la recepción de la información enviada por el **Investigador Principal** de acuerdo a los numerales 3 y 4.

Las partes definen los siguientes datos de contacto para efectos de esta cláusula:

Centro: IDIMI – Hospital San Borja Arriarán

Investigador Principal: Dr. Ariel Fuentes

E-Mail: fuentesarielster@gmail.com

Celular: +569 78491370

Investigador Alterno: Dr. Cristián Jesam

E-MAIL: cjesam@gmail.com

Celular: +569 82880537

Dirección: Av. Santa Rosa N° 1234, 2° piso

Tel: +56 2 29770858

Fax: +56 2 24247240



ANDRÓMACO

Persona Responsable del Estudio Clínico: Shu-Chen Chen

Cargo: Gerente de Investigación

E-Mail: shuchen.chen@grunenthal.com

Tel.: 56-2-225948479

Suplente de la Persona Responsable de Estudios Clínicos: Marianela Beltran

Cargo: Jefe Patente

E-Mail: Marianela.beltran@grunenthal.com

Tel.: 56-2-225948686

Dirección: Av. Quilín N° 5273, Peñalolén, Santiago

ANDRÓMACO podrá realizar auditorías de estudio clínico, para asegurar que su conducción cumpla con el protocolo, procedimiento operativo estándar, buenas prácticas clínicas y los requerimientos regulatorias aplicables. Para realizar estas auditorías ANDRÓMACO deberá notificar al **Investigador Principal** con al menos 2 (dos) meses de anticipación mediante carta escrita.

UNDÉCIMO: CONFIDENCIALIDAD.

Las Partes acuerdan, en forma expresa e irrevocable, que toda la Información a la que acceda **MED-UCH**, el **Investigador Principal**, o cualquier otro investigador o personal del Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), como consecuencia directa o indirecta de la realización del **Estudio**, de cualquier clase que se trate, tendrá el carácter de confidencial.

Por consiguiente, **MED-UCH**, el **Investigador Principal**, o cualquier otro investigador o personal del Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), sólo podrá usar la Información para el cumplimiento del objeto de este **Contrato**, y no podrá valerse de ella en ninguna otra forma, entendiéndose que cualquier uso distinto que se haga de la Información será considerada como una violación grave, premeditada y dolosa a las obligaciones derivadas del presente **Contrato** y hará solidariamente responsable a **MED-UCH**, y a quien haya incumplido esta obligación, de los perjuicios y daños que se le causen a **ANDRÓMACO** y/o sus filiales. Se deja expresa constancia que esta obligación ha sido determinante para que ambas Partes concurren con su voluntad a la celebración del presente **Contrato**.

MED-UCH, el **Investigador Principal**, o cualquier otro investigador o personal del Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) se obligan a guardar bajo reserva y a no revelar a terceros, toda y cualquier Información que reciban, o a la que accedan en forma verbal, escrita o por cualquier otro medio, respecto a la realización del **Estudio**, o respecto al proyecto en virtud del cual se desarrolla, sin que sea necesario indicar el carácter confidencial ni reservado de la misma.

Para estos efectos, las Partes dejan constancia que sólo podrán tener acceso a la Información, las personas estrictamente necesarias para efectuar el **Estudio**. En todo caso, **MED-UCH** se obliga a tomar todas las medidas para que sus dependientes que tengan acceso a la información, guarden bajo estricta reserva, protejan y no revelen a terceros dicha Información, siendo responsabilidad de **MED-UCH** velar por el cumplimiento de esta obligación.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

La obligación de confidencialidad que se contrae en virtud de la presente cláusula sólo cesará en los siguientes casos:

- (i) Cuando se trate de información de dominio público.
- (ii) Cuando la información de que se trate se haya hecho pública por parte de **ANDRÓMACO**.
- (iii) Cuando **ANDRÓMACO** autorice, en forma previa y por escrito, que la información de que se trate sea revelada o entregada a terceros sin obligación de confidencialidad.
- (iv) Cuando la información de que se trate haya llegado a conocimiento **MED-UCH** por una fuente distinta de **ANDRÓMACO**, sus filiales, accionistas, dependientes o asesores, siempre que dicha información hubiere sido entregada por una fuente sin obligación de confidencialidad. Se entenderá que dichos terceros no están sujetos a obligación de confidencialidad cuando así se declare en forma expresa y por escrito, con indicación clara y determinada de la información libre de esa obligación.

Una vez finalizado el servicio objeto del presente **Contrato**, o una vez requerido por **ANDRÓMACO**, **MED-UCH** deberá restituir y/o destruir, a elección exclusiva de **ANDRÓMACO**, toda la documentación que hubiere recibido o que hubiere generado con motivo del **Contrato**, o con la información a que haya accedido en cualquier forma, cualquier sea el medio o forma en que ella conste, ya sea impresa, en medios magnéticos, electrónicos, computacionales, etcétera, y cesará en su uso en cualquier forma, salvo aquella que deba permanecer por disposiciones sanitarias o reglamentarias en poder de **MED-UCH** (la que de todas formas seguirá teniendo el carácter de confidencial), o autorización expresa y por escrito por parte de **ANDRÓMACO**.

No obstante lo anterior, **MED-UCH**, el **Investigador Principal**, o cualquier otro investigador o personal del Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) quedarán obligados a mantener la reserva y confidencialidad a que se refiere la presente cláusula, por un término de a lo menos cinco años contado desde la terminación de los servicios contratados.

En el caso que **MED-UCH** fuere requerido por alguna autoridad gubernamental, administrativa y/o judicial, para revelar en todo o parte información recibida en virtud del cumplimiento de este **Contrato**, deberá dar aviso escrito inmediato de tal requerimiento a **ANDRÓMACO**, y en forma previa a revelar dicha información quedará obligado a seguir las instrucciones de **ANDRÓMACO**, de manera de permitir a éste adoptar las medidas necesarias para evitar o limitar los perjuicios que pudiere ocasionarle tal revelación. En todo caso, ante tal requerimiento, **MED-UCH** deberá revelar sólo aquella información que sea estrictamente necesaria para dar cumplimiento al requerimiento de la autoridad, ello previo consentimiento expreso de **ANDRÓMACO**.

MED-UCH deberá informar a la autoridad respectiva, acerca del carácter confidencial de la información revelada, dejando expresa constancia que se encuentra impedida de revelarla por tratarse de información de propiedad de **ANDRÓMACO**, y solicitando a la autoridad respectiva que la requiera directamente a ésta, y que adopte, en todo caso, las medidas que sean necesarias para preservar la confidencialidad de la Información.

DUODÉCIMO: DERECHOS DE PROPIEDAD.



Tanto los derechos de propiedad industrial de la invención, como los derechos y obligaciones que a cada una de las Partes le corresponden en el desarrollo del Proyecto Innova, y respecto del resto de las etapas necesarias para llevar a cabo la Invención, se encuentran regulados en el "*Memorando de Entendimiento para la investigación y explotación de un nuevo sistema de anillo vaginal de Dehidroepiandrosterona, Testosterona y/o asociaciones, como premedicación para mujeres con reserva ovárica reducida*", celebrado con fecha 07 de Mayo de 2013, en el que se establece que la propiedad intelectual e industrial de la Invención debe estar a nombre de la Universidad de Chile y de **ANDRÓMACO**, siendo estas susceptibles de ser tramitadas a nivel nacional e internacional, siendo la participación de las instituciones en ellas, de un 67% para **ANDRÓMACO** y un 33% para la Universidad de Chile.

DÉCIMO TERCERO: DERECHO A PUBLICACIÓN.

MED-UCH podrá, previa autorización expresa y por escrito de **ANDRÓMACO**, publicar, presentar o utilizar los resultados derivados de la ejecución del **Estudio**, ello para su propia investigación educacional, o para fines distintos.

ANDRÓMACO, para autorizar las publicaciones, presentaciones o usos de los resultados del **Estudio**, podrá modificar, enmendar u objetar éstos, con el objetivo de velar por sus intereses.

DÉCIMO CUARTO: PROHIBICIÓN DE CESIÓN.

MED-UCH no podrá ceder ni transferir el **Contrato** ni ninguno de los derechos y obligaciones que nacen de él a terceros, bajo ninguna forma o título, salvo que **ANDRÓMACO** consienta en ello expresamente, y por escrito. Todo acto en contravención a esta cláusula será nulo.

DÉCIMO QUINTO: VIGENCIA DEL CONTRATO.

El presente **Contrato** comenzará a producir sus efectos desde la fecha de su suscripción y tendrá vigencia hasta la recepción conforme por parte de **ANDRÓMACO** del informe final del **Estudio**, salvo la obligación de confidencialidad establecida en la cláusula Décima del presente **Contrato**, la cual tendrá la duración ahí señalada.

Sin embargo, **ANDRÓMACO** podrá poner término anticipado a éste, con derecho a indemnización a favor de **ANDRÓMACO**, por todos los daños y perjuicios sufridos por éste, y sin necesidad de resolución judicial o arbitral, cuando se presente alguna de las siguientes situaciones:

- a) Si **MED-UCH** deja de cumplir los requisitos administrativos legales necesarios e indispensables para prestar los servicios objeto de este **Contrato**.
- b) En caso que cualquiera del **Investigador Principal** y/o **MED-UCH** no cumplan con cualquiera de las obligaciones establecidas bajo este **Contrato**.
- c) Si por cualquier razón imputable a **MED-UCH** no pudiese continuar con la realización del **Estudio**.

Además, **ANDRÓMACO** podrá, sin necesidad de invocar causa, suspender y/o cancelar total o parcialmente el **Estudio** en cualquier momento a su sola opción y rescindir el presente **Contrato**, con previo aviso fehaciente con no menos de 30 días corridos de anticipación, y sin derecho a indemnización en favor de **MED-UCH**. **MED-UCH** tendrá en este caso derecho a percibir un pago proporcional por los servicios prestados hasta ese momento. Dicha proporcionalidad se calculará en razón del tiempo trabajado, dividiendo

la duración total del estudio, por el tiempo que efectivamente éste haya durado. En este caso, **MED-UCH** deberá entregar a **ANDRÓMACO** los documentos, estudios y resultados obtenidos hasta el momento en que se ponga término efectivo al servicio, sin perjuicio de lo señalado en la cláusula Duodécima.

Por su parte, **MED-UCH** podrá finalizar su participación en el **Estudio**, en cualquier momento, si el **Investigador Principal** entiende que la continuación de éstos representa un riesgo inaceptable para los **Sujetos** participantes o si es contrario a la práctica médica aceptada, debiendo en todo caso justificar fehacientemente su decisión. En este caso también deberá a **ANDRÓMACO** los documentos, estudios y resultados obtenidos hasta el momento en que se ponga término efectivo al servicio, sin perjuicio de lo señalado en la cláusula Duodécima. En este supuesto, **MED-UCH** tendrá derecho a percibir un pago proporcional por los servicios prestados hasta ese momento. Dicha proporcionalidad se calculará en razón del tiempo trabajado, dividiendo la duración total del estudio, por el tiempo que efectivamente éste haya durado.

DÉCIMO SEXTO: DOCUMENTOS QUE FORMAN PARTE DEL CONTRATO.

Los siguientes documentos se entienden formar parte del presente **Contrato**. En caso que exista alguna discordancia entre ellos, se ceñirá a lo establecido por el **Contrato**, y entre el resto, por el orden descendente, según el siguiente listado;

- Las disposiciones del Comité de Evaluación Etico-Científico competente.
- Norma Técnica N° 57 Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos del Ministerio de Salud.
- Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Organización Panamericana de la Salud (BPC).

DÉCIMO SÉPTIMO: RESOLUCIÓN DE CONFLICTOS.

Cualquier dificultad o controversia que se produzca entre los contratantes respecto de la aplicación, interpretación, duración, validez o ejecución de este **Contrato** o cualquier otro motivo, será resuelta en forma conjunta por el Decano de la Facultad y por los representantes legales de **ANDRÓMACO**.

Lo anterior sin perjuicio de la competencia de los Tribunales Ordinarios de Justicia.

DÉCIMO OCTAVO: DOMICILIO.

Para todos los efectos que se deriven de este **Contrato**, las Partes fijan domicilio convencional en la comuna y ciudad de Santiago.

DÉCIMO NOVENO: EJEMPLARES.

El presente **Contrato** se suscribe en 2 ejemplares de igual tenor y fecha, quedando un ejemplar en poder de cada una de las Partes.

DUODÉCIMO: La personería de don Manuel Kukuljan para representar a la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, consta en su nombramiento como Decano en Decreto de la Universidad de Chile N° 2784 de fecha de 01 de Julio de 2014, en relación con los artículos 36 y 37 del Estatuto de la Universidad de Chile, contenido en el DFL N° 153 de 1981, cuyo texto refundido, coordinando y sistematizado se contiene en DFL N°3 de 10 de marzo de 2006, publicado en el Diario Oficial del 2 de octubre 2007.

La personería de don João Marques Simões y doña María Teresa Hudson para representar a Laboratorios Andrómico S.A. consta en Escritura Pública de fecha 26 de Agosto de 2014, extendida en la Notaria de Santiago de doña María Gloria Acharán Toledo.

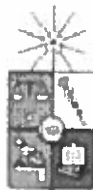


FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

**ANEXO N°1 AL CONTRATO DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS PARA LA REALIZACIÓN
DE UN ESTUDIO FARMACOCINÉTICO ENTRE LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A.Y
UNIVERSIDAD DE CHILE.**

PROTOCOLO ESTUDIO FARMACOCINÉTICO





PROTOCOLO DE ESTUDIO

EC1503 - PK AND + I

"Farmacocinética de un Nuevo Sistema de Liberación Vaginal de Testosterona y
Dehidroepiandrosterona (DHEA)"

Investigador Principal: Dr. Ariel Fuentes G

Centros de Investigación: Instituto de Investigación Materno Infantil (IDIMI) -
Maternidad Hospital San Borja (HCSBA) - Av. Santa Rosa N° 1254, Santiago

Patrocinador: Laboratorios Andromaco S.A. - Avenida Quilín N° 5273, Peñalolén,
Santiago

Tipo de documento: Protocolo de Estudio Clínico

Número de Versión: Versión 1 del 16 Abril 2015

Fase de Investigación: Fase I






FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

PAGINA DE FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Mediante la siguiente declaración, Yo **Dr. Ariel Fuentes**, confirmo que he leído y he comprendido el contenido de este protocolo y declaro que me adhiero al cumplimiento de los procedimientos detallados en este documento.

 20/04/15
Firma y Fecha

Dr. Ariel Fuentes
Investigador principal

 20/04/15
Firma y Fecha

Shu-Chen Chen Q.F.
Representante de Lab. Andrómaco S.A





FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Investigador Principal

IDIMI-HCSBA

Ariel Fuentes G, M.D.
fuentesarielster@gmail.com
Av. Santa Rosa N° 1234, 2° piso
Tel: +56 2 29770858
Fax: +56 2 24247240
Santiago, Chile

Patrocinador

Laboratorios Andromaco S.A
Avenida Quilín N° 5273.
Tel: +56 594 8479
Fax: +56
Peñalolén, Santiago
Santiago, Chile

Contactos:

Shu-Chen Chen Q.F.
Shuchen.chen@grunenthal.com
Avenida Quilín N° 5273.
Tel: +56 2 2594 8479
Fax: +56 2 2594 8504
Peñalolén, Santiago
Santiago, Chile

Marcela Beltrán A. Q.F.
Marcela.beltran@grunenthal.com
Avenida Quilín N° 5273.
Tel: +56 2 2594 8686
Fax: +56 2 2594 8460
Peñalolén, Santiago
Santiago, Chile

Director Técnico

Laboratorios Andromaco S.A
Rodrigo Jara Q.F.
rodrigo.jara@grunenthal.com
Tel: +56 2 2594 8643
Fax: +56 2 2594 8404
Peñalolén, Santiago
Santiago, Chile

Farmacovigilancia

Email: Drugsafety.CL@grunenthal.com
Fax: +56 2 25948488
Tel: +56 2 25978875
Móvil: +56 9 543 9412

Protocolo EC 1563-PK AVD-T (Versión: 1 del 16 de Abril 2015)
Comité Regula





FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Resumen del Protocolo

Numero de Protocolo	EC1503-PK AVD-T
Titulo	Estudio prospectivo, randomizado, abierto y comparativo para determinar los parámetros farmacocinéticos de anillos vaginales que contienen DHEA, testosterona o asociaciones de ambos andrógenos, en comparación con la administración oral de DHEA y la administración transdérmica de Testosterona en mujeres menopáusicas
Titulo abreviado	"Farmacocinética de un Nuevo Sistema de Liberación Vaginal de Testosterona y Dehidroepiandrosterona (DHEA)"
Sponsor y fase clinica	Laboratorios Andromaco S.A - Fase I
Tipo de Investigación	Farmacocinética
Tipo de estudio	Intervencional
Objetivo General del estudio	Determinar los parámetros farmacocinéticos de anillos vaginales que contienen DHEA, testosterona o asociaciones de ambos andrógenos, en comparación con la administración oral de DHEA y la administración transdérmica de Testosterona
Diseño del estudio	Prospectivo, randomizado, abierto, 5 ramas de tratamiento, comparativo, único centro
Duración de ejecución del estudio	8 meses
Población de estudio	Se completará un total de 25 participantes que recibirán la terapia que les será asignada en forma aleatoria
Criterios de inclusión	<ol style="list-style-type: none">1. Mujeres sanas de 38 a 55 años2. Menopáusicas con amenorrea natural de al menos 6 meses (espontánea), que será confirmada por FSH al momento del ingreso (≥ 40 mIU/mL, Lauritsen C. El climaterio de la mujer. Ed RAYCAR, S.A., Madrid, 1981).3. Índice Masa Corporal entre 19 y 304. Útero presente.5. No haber recibido hormonoterapia oral en el último mes6. Venas adecuadas para realizar un muestreo de sangre venoso.7. Citología cervical reciente (no más de 12 meses), cuyo resultado debe ser negativo para células neoplásicas malignas. Si el test de Papanicolaou tiene una antigüedad mayor a 12 meses o no puede ser acreditado con documentación por la paciente, este deberá ser repetido al momento de la selección.8. Mamografía reciente (no más de 12 meses) cuyo resultado debe ser Birads 1-2 o 3 (American College of Radiology). Si la mamografía tiene una antigüedad mayor a 12 meses o no puede ser acreditada con documentación por la paciente, este deberá ser repetido al momento de la selección9. Que otorguen su consentimiento informado por escrito

Protocolo EC 1503-PK AVD-T (Version 1 del 16 de Abril 2015)

Confidencial

4





Criterios de exclusión	<p>Todos los criterios de inclusión clínicos deberán acreditarse al momento de la realización de la selección, con excepción del examen de Papanicolaou, mamografía y los exámenes de sangre que podrán confirmarse previo a la randomización</p> <ol style="list-style-type: none">1. Antecedente de patologías como enfermedad coronaria, cáncer mamario, cáncer uterino, hepatopatías crónicas.2. Voluntarias inconscientes, severamente enfermas, con discapacidad mental3. Alergia e hipersensibilidad a DHEA y/o testosterona.4. Hipertensión: presión sistólica \geq 140 mm Hg o presión diastólica \geq 90 mm Hg.5. Estar participando en otra investigación al momento de la visita de selección o haber concluido su participación en una investigación previa o menos de 30 días desde su última visita6. Mujer en embarazo o lactancia, donde embarazo se confirma con prueba de HCG positiva en orina.7. Antecedentes de aterosclerosis clínica en familiares de primer grado (Padres, hermanos e hijos (hombres \leq 55 años y mujeres \leq 65 años)*8. Tabaquismo (fumar 5 o más cigarrillos diarios)*9. Diabetes mellitus *10. Colesterol HDL menor de 35 mg/dL.* <p>*Normas Técnicas de MENSAL – Dislipidemias año 2000</p>
Número planeado de participantes	Las voluntarias participantes en este estudio serán enroladas para que 25 mujeres completen el estudio. Se utilizará base de datos del Centro IDEMI, Hospital San Borja Arriarán, y/o fichas de consultorios del área, para evaluar potenciales voluntarias. Se les contactará telefónicamente para invitar a participar en el estudio y se les citará al centro a una charla informativa y entrevista personal
Producto de investigación	Anillos vaginales que contienen DHEA 2,2 g, o testosterona 35 mg, o la asociación de ambos andrógenos en un anillo con DHEA 1,5 g + testosterona 35 mg. DHEA en cápsulas de 25mg para administración vía oral y testosterona en gel al 1% con una dosis de 15 mg de testosterona, para administración vía transdérmica
Evaluación de seguridad	Evaluación clínica al momento del ingreso de la paciente al estudio, que incluye entrevista personal y exámenes médicos como extracción de la muestra sanguínea para determinación de mediciones hematológica (hemoglobina) hormonales y bioquímicas (estradiol sérico niveles de FSH, perfil lipido-lipoproteína que incluye colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja y de alta densidad y niveles de glicemia senca, mamografía sin alteración BI-RADS I, II o III dentro de un año al momento de la selección y ultrasonografía para la medición del grosor endometrial. Toma de signos vitales. Si el test de Papanicolaou tiene una antigüedad mayor a 12 meses o no puede ser acreditado con documentación por la paciente, este será repetido al momento de la selección. Durante la visita final se tomará una muestra de perfil lipido-lipoproteína en sangre.





FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

INDICE

1.	Introducción	7
2.	Objetivo	13
3.	Diseño del estudio	13
4.	Materiales y Métodos	13
	4.1. Reclutamiento de las Voluntarias	13
	4.2. Criterios de inclusión de las voluntarias	14
	4.3. Criterios de exclusión de las voluntarias	14
5.	Procedimientos	15
6.	Visita de Selección	17
7.	Randomización	18
8.	Fase Tratamiento	19
9.	Visita final	19
10.	Consentimiento Informado	20
11.	Análisis de Sangre	21
12.	Materiales y Suministros	22
13.	Análisis de los Datos	22
14.	Facilidades y Equipamiento	22
15.	Riesgos o molestias para la participante	22
16.	Evaluación y registro de eventos adversos	24
17.	Reporte Evento Adverso Serio	25
18.	Beneficios	26
19.	Compensación	26
20.	Confidencialidad	26
21.	Proyecciones	27
22.	Referencias	27





1. Introducción

La vía vaginal para la administración de drogas resulta muy conveniente cuando el órgano target se encuentra en relación de vecindad con la vagina (útero y sus anexos) y además se necesita evitar los efectos colaterales de la absorción por las clásicas vías oral e inyectable. La vía vaginal ha sido considerada desde tiempos muy remotos una ruta alternativa de administración de drogas. Recientemente hemos asistido al resurgimiento de esta vía dado que el desarrollo de nuevos sistemas de liberación de drogas por vía vaginal ha resultado en excelentes perfiles farmacocinéticos con mínimos efectos colaterales.

Los mecanismos a través de los cuales una droga administrada por vía vaginal llega a alcanzar la circulación venosa son la difusión simple (transcelular), la vía paracelular permeabilizando las uniones estrechas en el dominio lateral de la célula y el transporte activo vía vesicular o receptor específico.

Cualquiera de estos sea el mecanismo empleado para atravesar la mucosa vaginal e ingresar al torrente venoso local, se evitará el primer paso hepático y con ello la metabolización prematura de la droga administrada. Por otra parte, se ha acuñado en la literatura el término "primer paso uterino" para describir un fenómeno por medio del cual una droga alcanza mayores niveles de concentración en los órganos pélvicos que en la circulación periférica. Para ello es necesaria la transferencia local veno-arterial de solutos a través de un mecanismo denominado contracorriente vascular, cuya existencia ha sido ampliamente demostrada en la literatura.

Se considera que un óptimo sistema de liberación farmacológica debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Ser fácil de utilizar
- Indoloro
- No requiera de intervención médica
- Ofrecer discreción y privacidad
- Reversibilidad
- Mínima interferencia con el funcionamiento corporal y el quehacer diario
- Alta disponibilidad con poca variabilidad
- Mínima interferencia con otros medicamentos





El objetivo final de todo sistema de liberación de drogas es lograr una alta biodisponibilidad con poca variación a lo largo del tiempo. En el caso de la vagina se postula la existencia de un sistema de auto-limpieza, el que sumado al efecto de la ley de gravedad se opone a la retención del fármaco dentro del medio vaginal. Así, la permanencia del sistema de liberación, sin riesgo de expulsión es una característica deseable. Los anillos vaginales facilitan al fármaco para permanecer en la vagina, y ser liberado a una velocidad constante hacia el medio vaginal, determinando una "gradiente de concentración" entre el lumen vaginal y la amplia red de venas y capilares venosos que irrigan la vagina (Gavini E et al. 2002). Este último concepto resulta fundamental para moléculas capaces de lograr la difusión pasiva transmembrana (Vermani and Garg, 2000). La difusión en el medio vaginal se ve favorecida en moléculas de bajo peso molecular (alrededor de 300 daltons) (Niswender, 2002). Tanto la testosterona como la dehidroepiandrosterona presentan esta característica.

Los principales usos en clínica de estas hormonas tienen relación con la disminución de la reserva ovárica que ocurre a medida que la mujer se acerca a la menopausia disminuyendo su potencial fértil.

Ha sido reportado que la dehidroepiandrosterona (DHEA), usada por vía oral los tres meses previos al ciclo de tratamiento con TRA, mejora el número y calidad de los óocitos y embriones en la mujer con ROD (Gleicher et al. 2010). En este estudio 120 mujeres con ROD fueron suplementadas con DHEA a una dosis de 25 mg tres veces al día por un período de 73 ± 27 días.

Los niveles basales de AMH fueron establecidos, usando análisis de regresión lineal para comparar los cambios en el nivel de AMH y tasas de embarazo, en relación a la duración de la suplementación con DHEA. Las concentraciones de AMH aumentaron significativamente a medida que aumentaba el tiempo de tratamiento con DHEA oral. Mujeres bajo 38 años de edad presentaron niveles basales de AMH mayores y estos niveles fueron aún más incrementados después del tratamiento con DHEA. Todas las mujeres tratadas (mayores y menores de 38 años), presentaron un aumento promedio en el nivel de AMH de 50% con $p = 0.0001$. La tasa de embarazo en el grupo tratado fue de 23,6% (13 de 55). Aquellas mujeres que se embarazaron presentaron una mayor concentración de AMH





comparadas con mujeres que no se embarazaron ($P=0.001$). Así, la suplementación con DHEA mejora significativamente la reserva ovárica, en correlación con la duración del tratamiento, y esta asociación fue más robusta para mujeres menores de 35 años. Sin embargo, el mecanismo a través del cual la DHEA ejerce esta acción es desconocido. La información actual disponible sugiere que la DHEA mejora la función ovárica, aumenta las posibilidades de embarazo y, al reducir la aneuploidia, reduce las tasas de aborto espontáneo.

Otro estudio (Balasch et al. 2006), investigó la utilidad del pretratamiento con testosterona transdérmica en pacientes pobres respondedoras con niveles normales de FSH. Se estudió un total de 25 pacientes, con antecedente de dos ciclos de FA cancelados por pobre respuesta folicular, a pesar de una vigorosa estimulación con gonadotropinas y de tener niveles normales de FSH. En el tercer intento, todas las pacientes recibieron un parche de testosterona transdérmica al día, en una dosis de 2,5 mg durante 5 días, previos a la inducción de ovulación. Los resultados indicaron que 20 pacientes (80%) mostraron un aumento de $5,8 \pm 0,4$ (media \pm EE) veces el número de ovocitos reclutados, recibieron dos o tres embriones y lograron embarazo en un 30% (por ciclo aspirado). Hubo un 20% de cancelación del ciclo.

Por otra parte, la testosterona ha sido empleada por vía transdérmica con el mismo objetivo. Estudios en primates indican que los andrógenos tienen un efecto sinérgico con la FSH sobre la foliculogénesis (Hague, 2004). El tratamiento con dehidrotestosterona o testosterona en monos Rhesus, aumenta los receptores para FSH en las células de granulosa del folículo (Vendola et al., 1999), e incrementa el número de folículos preantrales en crecimiento (Vendola et al., 1998). Recientemente, un estudio en humanos (Fabríguez et al. 2009) investigó la utilidad del pretratamiento con testosterona transdérmica en pacientes pobres respondedoras en TRA. Este ensayo clínico controlado incluyó 62 mujeres infértiles, con antecedentes de un ciclo previo de fertilización asistida, con baja respuesta a la inducción de ovulación. Estas mujeres fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento con testosterona transdérmica ($n=31$) o a tratamiento habitual sin testosterona ($n=31$). El resultado primario a evaluar fue la incidencia de pobres respondedoras en ambos grupos. Los resultados indicaron que el grupo que recibió testosterona, mostró una incidencia





significativamente menor de polvos respondedoras respecto al grupo control (52,2 vs 71%). Los autores concluyeron que el prettamiento con testosterona transdérmica puede mejorar la sensibilidad a FSH, y la respuesta folicular al tratamiento con gonadotropinas, en paciente sometidas a FA con antecedente de baja respuesta en un ciclo anterior.

De acuerdo a Gleicher et al (Gleicher, Weghofer and Barad, 2011), estos datos sugieren que el oocito no envejece antes del reclutamiento. Por el contrario, lo que realmente envejecería con la edad de la mujer, sería el ambiente ovárico en el cual la foliulogénesis y la maduración oocitaria tienen lugar. Es poco esperable que un oocito dañado por el paso del tiempo pueda ser reparado, en cambio la restauración farmacológica del ambiente ovárico parece más factible. Los andrógenos han sido indicados como uno de esos agentes, ya que su administración resulta en una mayor fecundidad, mejores tasas de embarazo y menores tasas de aborto temprano (Gleicher N and Barad DH, 2010). Sin embargo, de acuerdo a la última revisión de la Cochrane Library (Shanbhag et al 2007), no hay pruebas suficientes para apoyar el uso sistemático de una intervención en particular, ya sea la inhibición pituitaria, la estimulación ovárica o una terapia complementaria en el tratamiento de las pacientes con respuesta deficiente a la estimulación ovárica controlada en la FIV. Esa revisión sistemática consideró que se necesitan datos más consistentes de estudios clínicos aleatorizados de buena calidad con medidas de resultados pertinentes.

La administración de testosterona por vía sistémica en mujeres es poco aceptada por la manifestación de sus efectos adversos. La frecuencia con que se presentan el hirsutismo, la seborrea y los signos de virilización, tiene relación directa con la dosis empleada y los niveles circulantes de estas hormonas. Por lo que es deseable obtener un efecto terapéutico significativo en el órgano diana (ovario) con poco efecto a nivel sistémico y, por tanto, minimizando al máximo los efectos adversos sistémicos.

El tratamiento para la reserva ovárica disminuida requiere el uso prolongado de andrógenos, por lo que su uso por vía sistémica no sería compatible en estas pacientes. La vía oral ha sido prácticamente descartada debido al efecto del primer paso hepático, y la vía transdérmica permanece a pesar de sus efectos androgenizantes.





Para establecer el perfil objetivo de liberación *in vitro* de anillos vaginales que contiene DHEA, testosterona o la asociación, se realizaron diferentes búsquedas y se basaron en las revisiones bibliográficas en publicaciones científicas clínicas sobre el uso de andrógenos en la reserva ovárica: productos existentes en el arsenal terapéutico conteniendo estos principios activos por otras vías de administración (oral de DHEA y transdérmica de testosterona). Además del exhaustivo estudio en el contenido dosis del uso de anticonceptivo por vía oral y vaginal.

Las referencias y criterios utilizados para establecer tanto la liberación diaria objetiva como el contenido de DHEA y testosterona en los anillos fueron lo siguiente:

- Anillo de DHEA:
 - Dosis oral de DHEA: 75 mg día.
 - Metabolización hepática: 90% \pm 10% sistémico
 - La existencia de una publicación que reporta concentración objetiva de DHEA sistémico de 4 – 10 μ g/L, después de aplicación de dosis equivalente a 100 mg vía tópica en la piel, y se observó un aumento de 0,7 μ g/L. (Patente N°: ES2227523).

Tomando en consideración la tasa de metabolización hepática y la dosis oral utilizada en los estudios clínicos, se asume la premisa de una liberación diaria objetiva de 7,5 mg de DHEA a través del anillo vaginal. Por lo tanto, para 30 días de periodo de uso objetivo del anillo, se requeriría liberar en total 225 mg de DHEA. Por otra parte, por los datos disponibles de los productos Nuvaring®, Progering® y Feriring®, el contenido de DHEA en el anillo debería ser una cierta cantidad de veces mayor a ser determinado.

- Anillo de Testosterona:
 - Existencia en el mercado de un parche Intrinsa®, conteniendo 5,4 mg parche liberando 300 μ g al día para la indicación de aumento del libido.
 - Se asume como premisa una liberación objetiva por vía vaginal: 300 μ g día.
 - Concentración normal de una mujer es hasta 0,6 ng/mL.
 - Adicionalmente, se encuentra publicado un trabajo clínico (Fabregues F, et al. Transdermal testosterone may improve ovarian response to





gonadotrophins in low-responder IVF patients: a randomized, clinical trial. *Human Reproduction*, 24 (2):349 – 359, 2009), con el uso del parche Androderm® 2.5 mg. Cepa Schwarze Pharma, Madrid – España, que declara una liberación nominal de 2.5 mg día de testosterona. Se usó como referencia un estudio anterior en primates, en que la dosis empleada fue de 20 ug Kg día por 5 días. Asumiendo el peso de una mujer de 60 Kg, se requeriría una dosis de 1200 ug día, por lo que el parche se utilizó por 12 horas al día.

Considerando un peso promedio de 70 Kg (1.4 mg de testosterona por día) y por el periodo de 5 días, para el tratamiento de reserva ovárica reducida, se requeriría un total de 7 mg de testosterona liberada por ciclo de tratamiento.

- Anillo de DHEA + Testosterona :

Asumiendo un efecto sinérgico de la asociación de los andrógenos, se utilizará menores contenidos de hormonas que los propuestos para anillo de DHEA y testosterona solo.

Existe entonces la necesidad de contar con una formulación de liberación local y sostenida que entregue en forma directa una menor dosis de DHEA y testosterona al ovario, en comparación a la dosis diaria administrada por vía oral y transdérmica, respectivamente. Por los efectos secundarios de androgenización que significa la administración de estas hormonas androgénicas en mujeres.

Se propone en este estudio evaluar los niveles plasmáticos de DHEA y o testosterona, a través de la administración de 3 distintos anillos vaginales conteniendo en cada uno: 2.2 g de DHEA + 35 mg de testosterona y; la asociación de DHEA 1.5 g + 25 mg de testosterona con una liberación diaria de aproximadamente 7 - 10 mg de DHEA y 100 - 200 ug diaria de testosterona, en comparación con la administración oral de 25 mg de DHEA 3 veces al día y administración transdérmica de testosterona gel al 1% en una dosis diaria de 15 mg.





2.- Objetivo

Determinar los parámetros farmacocinéticos de anillos vaginales que contienen DHEA, testosterona o asociaciones de ambos andrógenos, en comparación con la administración oral de DHEA y la administración transdérmica de Testosterona.

3.- Diseño del estudio:

Este es un estudio clínico farmacocinético, prospectivo, randomizado, abierto, 5 ramas de tratamiento, comparativo, único centro y diseñado para estudiar la absorción de hormonas, ya sea sola o combinada, por vía vaginal, en comparación con la administración por vía oral de DHEA y transdérmica de testosterona.

4.- Materiales y Métodos:

Las participantes ingresadas serán aleatoriamente asignadas a uno de los siguientes cinco grupos de tratamiento:

Grupo 1: Anillo vaginal conteniendo DHEA 2,2 g anillo (AVD) por 72 horas.

Grupo 2: Anillo vaginal conteniendo testosterona 35 mg anillo (AVT) (n=5) por 72 horas.

Grupo 3: Anillo vaginal conteniendo DHEA 1,5 g y testosterona 25 mg (AVD+T) (n=5) por 72 horas.

Grupo 4: Cápsulas conteniendo 25 mg de DHEA, administrada por vía oral cada 8 horas por un periodo de 72 horas.

Grupo 5: Gel transdérmico conteniendo testosterona al 1% con válvula dosificadora, colocar 3 actuaciones (pump), girando primero la válvula en sentido contrario de los punteros del reloj y presionar firmemente la válvula del frasco hacia abajo hasta el tope, una vez al día, sobre la piel limpia y seca en área hombros, brazos y abdomen. Una actuación (pump) equivale a 5 mg de testosterona y la dosis total será 15 mg de testosterona diaria por 72 horas.

4.1.- Reclutamiento de las voluntarias:

Las voluntarias participantes en este estudio serán enroladas para que 25 mujeres completen el estudio, asumiendo las pérdidas en la selección y seguimiento, deberán ingresar un



número superior y suficiente para obtener un número de 5 participantes finalizados por grupo de tratamiento. Se utilizarán base de datos del Centro IDIMI, Hospital San Borja Arriarán, y o fichas de consultorios del área, para evaluar potenciales voluntarias. Se les contactará telefónicamente para invitar a participar en el estudio y se les estará al centro a una charla informativa y entrevista personal.

4.2.- Criterios de inclusión de las voluntarias:

1. Mujeres sanas de 35 a 55 años
2. Menopausiaca con amenorrea natural de al menos 6 meses (espontánea) que será confirmada por FSH al momento del ingreso (≥ 40 U.I.L).
3. Índice Masa Corporal entre 19 y 30.
4. Útero presente.
5. No haber recibido hormonoterapia en el último mes al momento de la selección
6. Venas adecuadas para realizar un muestreo de sangre seriado.
7. Citología cervical reciente (no más de 12 meses), cuyo resultado sea negativo para células neoplásicas malignas y que contengan células endocervicales suficientes para el análisis. Si el test de Papanicolaou tiene una antigüedad mayor a 12 meses o no puede ser acreditado con documentación por la paciente, este deberá ser repetido al momento de la selección.
8. Mamografía sin alteración. BI-RADS I, II o III, dentro de un año. Si el examen de mamografía tiene una antigüedad mayor a 12 meses o no puede ser acreditado con documentación por la paciente, este deberá ser repetido al momento de la selección
9. Que otorguen su consentimiento informado por escrito.

Todos los criterios de inclusión deberán acreditarse al momento de la realización de la visita de screening, con excepción del test de Papanicolaou y mamografía, los cuales deben ser confirmados previos a la randomización.

4.3.- Criterios de exclusión de las voluntarias:

1. Uso al momento de la randomización al estudio de:

- Hidantoínas
- Barbitúrico

Protocolo EC1503-PK AVD-T (Versión 1 del 16 de Abril 2015)
Confidencial

14



Primidona
Carbamazepina
Rifampicina
Griseofulvina
Ketoconazol

Agentes hipolipidémicos

2. Antecedente de patologías como enfermedad coronaria, cáncer mamario, cáncer uterino, hepatopatías crónicas.
3. Voluntarias inconscientes, severamente enfermas, con discapacidad mental
4. Alergia e hipersensibilidad a DHEA y/o testosterona.
5. Hipertensión: presión sistólica ≥ 140 mm Hg o presión diastólica >90 mm Hg.
6. Estar participando en otra investigación al momento de la visita de selección o haber concluido su participación en una investigación previa a menos de 30 días desde su última visita.
7. Mujer en embarazo o lactancia, donde embarazo se confirma con prueba de HCG positiva en orina.
8. Antecedentes de aterosclerosis clínica en familiares de primer grado (Padres, hermanos e hijos (hombres < 55 años y mujeres < 65 años)*)
9. Tabaquismo (fumar 5 o más cigarrillos diarios)*
10. Diabetes mellitus *
11. Colesterol HDL menor de 35 mg/dL*

*Normas Técnicas de Minsal – Dislipidemias año 2000

5. Procedimientos

A todas las participantes se les medirá testosterona y DHEA en suero en condiciones basales (pre-tratamiento).

Se medirá testosterona y DHEA a los 30 minutos, a la hora, 2, 4, 6, 8, 24, 48 y 72 horas después de la colocación del anillo o de la administración transdérmica del gel de testosterona 15mg en dosis total diaria (Actiset Pump 2 3 aplicaciones por una vez al día) o





de haber recibido una dosis de DHEA de 25 mg e 8 horas por vía oral, durante un periodo de 72 horas desde el inicio de la administración.

Día 1 de tratamiento: Muestra basal, y a los 30 minutos, 1, 2, 4, 6 y 8 horas luego de la administración del tratamiento asignado.

Día 2 de tratamiento: A las 24 ± 2 horas después de la administración del tratamiento asignado.

Día 3 de tratamiento: A las 48 ± 2 horas después de la administración del tratamiento asignado.

Día 4 de tratamiento: A las 72 ± 2 horas después de la administración del tratamiento asignado.

En los grupos 1, 2 y 3 se les insertará en la vagina el anillo que corresponda al grupo de randomización y se mantendrá in situ por el tiempo que dure el muestreo. Los pacientes del grupo 4 y 5 comenzarán su tratamiento inmediatamente después de tomada la muestra basal y lo mantendrán por el período que dure el muestreo.

Adicionalmente, se deberá registrar en la ficha de cada paciente, la administración concomitante de cualquier otro medicamento que la participante está tomando.

Medicación concomitante:

El investigador principal y su equipo serán los responsables de la notificación de cualquier nuevo medicamento, procedimiento y terapias no medicamentosas (Ej: transfusiones de sangre) que se lleve a cabo al paciente una vez enrolado en el estudio clínico.

Medicación prohibida:

El investigador responsable explicará a las participantes que durante todo el desarrollo del estudio, no está permitido la administración de hormonas sexuales diferentes a las del estudio y los siguientes agentes farmacológicos (a continuación se detallan los medicamentos de venta en Chile y no excluye otros tratamientos con diferentes nombres comerciales):

Hidantoinas (Epanutin®, Fenitoina sódica, etc.)





Barbitúrico (Fenobarbital \otimes , en asociación con Adifenina/ABALGIN \otimes , en asociación con
Amsotropina VALPEN \otimes , en asociación con Pipenzolato SINPASMON \otimes

Primidona

Carbamazepina (Carbamazepina \otimes , Tegretal \otimes)

Rifampicina (Rafadin \otimes , Rifampicina \otimes)

Griseofulvina

Ketoconazol (Fungitru \otimes , Ketoconazol \otimes)

Agentes hipolipidémicos: ADACAI \otimes , ATENFAR \otimes , ATORVASTATINA \otimes ,
ATORVASTATINA \otimes , CADUET \otimes , CRESADEN \otimes , CRESTOR \otimes , DISLIPOR \otimes ,
DUBLINA \otimes , ESTAPROLE, EYKOSACOLE, EZETROL \otimes , FIBRONIL \otimes ,
GEMFIBROZIL \otimes , GLABRI \otimes , GRIFOGENZILOR, HIPOLIXAN \otimes , LIPITOR \otimes ,
LIPOTRIL \otimes , LIPOTROPIC \otimes , LIPOX \otimes , LOPID \otimes , LOVACOLE, LOVASTATINA \otimes ,
LOWDEN \otimes , NIMUS RETARD \otimes , OLBETAM \otimes , ORVAKARE \otimes , PPG \otimes , PRAVALIP \otimes ,
ROSUMED \otimes , ROSVEL \otimes , ROVARTAL \otimes , RUX \otimes , SIMCORE, SIMVASS \otimes ,
SIMVASTATINA \otimes , SINCOM \otimes , VYTORINE, ZARATOR \otimes , ROERIG \otimes , ZIENT \otimes ,
ZINTREPID \otimes y ZOCOR \otimes .

6.-Visita de Selección

Durante la selección para la admisión al estudio, el investigador o su representante le explicará a la posible voluntaria, la naturaleza y propósito del estudio, los exámenes clínicos y muestras de sangre que se le tomarán, en qué consistirán las entrevistas, la secuencia y frecuencia de las visitas al centro, los posibles beneficios y los riesgos potenciales. Se les informará a las voluntarias que pueden retirarse del estudio en cualquier momento, sin que esto afecte la atención que se les otorga en el centro, sin embargo, se les pedirá venir para realizar los procedimientos de una visita de término, después que hayan decidido dejar de participar en el estudio. Después de haber sido informadas y de haberles dado la oportunidad de realizar preguntas sobre su participación en el estudio, la mujer deberá confirmar su consentimiento de participar, firmando el Formulario del Consentimiento Informado revisado y aprobado por el Comité de Revisión Ética local.



En el proceso de selección y después de la firma del consentimiento, todas las mujeres serán evaluadas utilizando procedimientos para controles médicos de mujeres menopáusicas que incluyen: Entrevista personal y exámenes médicos como extracción de la muestra sanguínea para determinación de hemoglobina, mediciones hormonales y bioquímicas:

- Estradiol sérico.
- Niveles de FSH.
- Perfil lipido-lipoproteína que incluye colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja y de alta densidad.
- Niveles de glucemia sérica en ayuno.
- Ultrasonografía transvaginal para la medición del grosor endometrial.
- Exámenes de Papanicolaou y Mamografía de acuerdo a las condiciones establecidas en el criterio de inclusión.

Las cifras tensionales serán medidas por medio de un esfigmomanómetro debidamente calibrado. La tensión arterial tanto diastólica como sistólica se evaluará con la mujer sentada, después de 5 min. en reposo.

Las mujeres serán mensuradas en su peso y talla para determinar su IMC.

7. Randomización

En una segunda visita y revisados los criterios de inclusión y exclusión, se asignará aleatoriamente según orden de ingreso al estudio la administración de AVD, AVT, AVD+T por vía vaginal o DHEA por vía oral o testosterona por vía transdérmica.

El programa de aleatorización lo generará el patrocinador. Este programa se vinculará en números secuenciales con el código del tratamiento asignado al azar. El esquema de aleatorización lo conservará una persona calificada de Laboratorios ANDRÓMACO S.A. hasta completar el estudio, una vez que se han ingresado todos los datos y estén listos para el análisis se procederá a la apertura del ciego de los grupos 1, 2 y 3. De acuerdo al esquema de aleatorización, las mujeres elegidas serán aleatorizadas para recibir una de las 5 posibles formulaciones.





Cada mujer recibirá sólo la formulación correspondiente a su número de aleatorización. El investigador registrará en la ficha el número de aleatorización. Los casos ingresaran por orden correlativo.

8. Fase Tratamiento

El tratamiento se iniciará en la segunda visita. A todas las voluntarias se les tomará una muestra de sangre basal para medir las hemetonas, y se le colocará una bránula para mantener la vía permeable.

A las participantes asignadas a los grupos 1, 2 y 3 se les enseñará el modo de usar el anillo vaginal. La inserción del anillo vaginal se realizará en el centro, supervisado por la matrona coordinadora o en su defecto por su reemplazante, o investigador.

La participante continuará usando el anillo por un periodo de 72 ± 2 horas, mientras dure el estudio farmacocinético. Después de tomar las muestras de sangre programadas durante las primeras 8 horas, serán citadas al centro a las 24 ± 2 horas, 48 ± 2 horas y 72 ± 2 horas desde el inicio del tratamiento. A las 72 ± 2 horas se suspenderá el tratamiento asignado. Los anillos serán retirados por el personal debidamente entrenado, quien lo guardará en un sobre hermético rotulado con los datos del lote y número de anillo, N° caso y código de la voluntaria, fecha y hora de inserción y extracción.

A las participantes asignadas a los grupos 4 y 5, se les explicará la forma de administrar las capsulas orales de DHEA o aplicación del gel transdérmico de testosterona.

A todas las voluntarias, se les instalará una bránula en el día de toma de muestra basal, que se retirará al final del muestreo seriado de 8 horas. Luego serán citadas al centro diariamente cada 24 ± 2 horas, hasta completar 72 ± 2 horas.

9. Visita final

Las mujeres regresarán al centro para realizar su última visita, una vez completen las 72 ± 2 horas de muestreo desde el inicio del tratamiento o bien si estas deciden retirarse en forma





precoz del estudio, serán evaluadas en los parámetros y/o exámenes: entrevista personal y exámenes médicos como extracción de la muestra sanguínea para determinación de un perfil lipídico y ultrasonografía vía transvaginal para la medición del grosor endometrial. A las mujeres que tengan un examen alterado clínicamente relevante, serán citadas a control médico, como una visita extra y posterior a la recepción de los resultados de los exámenes.

Las cifras tensionales serán medidas, por medio de un esfigmomanómetro debidamente calibrado. La tensión arterial tanto diastólica como sistólica se evaluará con la mujer sentada, después de un reposo de 5 min.

Se monitoreará la ocurrencia de efectos adversos, tales como: sangrado vaginal (goteo), mareos, pérdida de equilibrio, visión borrosa o visión doble, dolor de cabeza, signos de autohemorragia entre otros que se detecten, los cuales serán evaluados durante todo el desarrollo del estudio clínico y muestreo seriado. Finalmente, se deberá registrar en la ficha de cada paciente, la administración concomitante de cualquier otro medicamento adicional distinto a la terapia de este estudio, que la participante haya recibido.

10.- Consentimiento Informado:

A todas las voluntarias se les explicarán los objetivos del estudio, así como los riesgos y beneficios; éstos se describen en detalle en el Formulario del Consentimiento Informado. Ambos documentos, el protocolo y el consentimiento informado requieren de la aprobación de un Comité de Ética antes de dar inicio al estudio. El formulario del Consentimiento Informado se discutirá con cada voluntaria.

A todas las voluntarias se les explicará verbalmente en lenguaje comprensible, los objetivos del estudio así como sus riesgos, beneficios y confidencialidad, estos se describen en el Formulario de Consentimiento Informado.

Tanto el Protocolo como el Consentimiento Informado requieren ser revisados y aprobados por un Comité Ético Científico, del Servicio de Salud Metropolitano Central, dependiente del Ministerio de Salud, antes de la iniciación del estudio. El formulario de Consentimiento





Informado será discutido con cada voluntaria, y deberá ser firmado por el investigador, la participante y el delegado del director de la institución en donde se realiza el estudio antes de la admisión.

11.- Análisis de Sangre

- **Visita de selección:** Extracción de la muestra sanguínea para determinación de niveles hormonales y parámetros bioquímicos.
 - Estradiol sérico.
 - Niveles de FSH.
 - Perfil lípido-lipoproteína que incluye colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja y de alta densidad.
 - Niveles de glicemia sérica en ayuno.

- **Visita Final:** Extracción de la muestra sanguínea para determinación del perfil lípido-lipoproteína.

- **Fase de tratamiento:**
 - Los niveles de DHEA y Testosterona se medirán localmente utilizando procedimientos estandarizados de laboratorio. Todas las muestras de un mismo sujeto se medirán en un mismo ensayo en las mediciones hormonales.
 - Para los exámenes basales (detallados en visita de selección) se colectará plasma en muestra de sangre extraída con vacutainer rojo sin heparina, después de un reposo de media hora y una centrifugación a 2000 g por 20 minutos. El suero se guardará en 2 frascos tapa rosca (original y duplicado) debidamente rotulados con iniciales o código de la voluntaria, protocolo, N° caso, fecha y hora de la muestra en un freezer a -20°C hasta las mediciones detalladas en visita 1. Además una muestra recolectada en un tubo hía con EDTA debidamente rotulado.
 - Se colectará plasma en muestras de sangre en tubo vacutainer rojo sin heparina, después de un reposo de media hora y una centrifugación a 2000 g por 20 minutos. El suero se guardará en 2 frascos tapa rosca (original y duplicado).





debidamente rotulados con iniciales o código de la voluntaria, protocolo, N° caso, fecha y hora de la muestra en un freezer a -20°C hasta las mediciones hormonales.

12. Materiales y Suministros

Laboratorios Andromaco S.A. proporcionará los siguientes productos de investigación:

- Anillos conteniendo DHEA 2,2 g anillo (AVD)
- Anillos conteniendo testosterona 35 mg anillo (AVT)
- Anillos conteniendo DHEA 1,5 g y testosterona 25 mg (AVD+T)
- Capsulas orales de 25 mg de DHEA
- Testosterona gel transdérmico al 1%

13. Análisis de los Datos

Los datos serán procesados para obtener los parámetros farmacocinéticos de después de la inserción del anillo vaginal correspondiente a cada grupo de randomización (concentración máxima, tiempo máximo, concentración promedio 0- 24 hrs, área bajo la curva 0-72 hrs y biodisponibilidad relativa) para los distintos cinco grupos, en investigación.

14. Facilidades y Equipamiento

El centro IDIMI dispone de la experiencia, infraestructura y el equipo necesario para la correcta realización de los procedimientos y manejo de la toma de muestras de sangre. La atención médica y clínica se realizará en las instalaciones de IDIMI la toma de muestras sanguíneas y su análisis se llevará a cabo en el laboratorio local de dicha institución.

15. Riesgos o molestias para la participante

- Exámenes Ginecológicos (examen pélvico): Puede presentar una pequeña incomodidad o un poco de dolor con este tipo de examen. Algunas mujeres presentan incontinencia cuando se inserta el espéculo en la vagina o se procede a realizar el tacto vaginal.
- Toma de muestras de sangre: puede presentar un dolor tolerable, sangrado y/o un hematoma en la zona de punción. Algunas personas pueden experimentar sensación de



desfallecimiento o fatiga durante la extracción de sangre o poco después de esta. Aunque suele bastar con un solo pinchazo para extraer la muestra, existe la posibilidad de que haya que dar más pinchazos si el primero no fue exitoso. La cantidad de sangre a extraer por cada muestra es de aproximadamente 8 cc. que equivale a 2 cucharaditas de té.

Uno de los principales riesgos del uso de andrógenos en la mujer es la aparición de signos androgenizantes como cambios en el tono de la voz, hirsutismo, acné y seborrea. Por lo tanto el investigador estará atento a la aparición de cualquiera de estos signos al examen físico. Por otra parte el riesgo cardiovascular es especialmente relevante bajo el uso de esta terapia, por esta razón se ha incluido entre los criterios de inclusión-exclusión los factores de evaluación de riesgo cardiovascular elaborados por la Norma Técnica de Dislipidemia del Ministerio de Salud de Chile del año 2000 (ver tabla 1).

Tabla 1

Factores de riesgo a considerar en la evaluación del riesgo cardiovascular global	
1.	Hombre mayor de 45 años
2.	Mujer postmenopáusica sin terapia de reemplazo hormonal
3.	Antecedentes de ateroesclerosis clínica en miembros de primer grado*
4.	Tabaquismo
5.	Hipertensión arterial
6.	Diabetes mellita
7.	Colesterol HDL menor de 35 mg/dl

Las voluntarias se someten a un riesgo al participar si tienen las siguientes patologías:

- Hipersensibilidad a los principios activos del presente estudio.
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de trombosis venosa arterial, como por ejemplo:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares;
 - hipertensión grave;
 - dislipoproteinemias graves.





- Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

16.-Evaluación y registro de eventos adversos

Un evento adverso se define como un cambio desfavorable e inesperado en la estructura, función o química del cuerpo, temporalmente asociada con el uso del medicamento en estudio, relacionado o no con el uso del medicamento. Cualquier empeoramiento (i.e. cualquier cambio adverso clínicamente significativo en frecuencia y/o intensidad) de una condición preexistente, la cual está temporalmente asociada con el uso del medicamento del estudio, también es un evento adverso.

Todos estos eventos, comenzando por la visita basal, hasta la visita final, deberán quedar anotados en el Formulario de Eventos Adversos y debe incluir la siguiente información (si aplica):

- Condición o evento específico
- Indicar si la condición era preexistente o no, y en caso afirmativo, si empeoró
- Fecha de inicio
- Fecha de la resolución.
- Máxima Intensidad: leve (signo o síntoma consciente, pero tolerado fácilmente) moderada (molestia suficiente para interferir con la actividad habitual) grave, (incapacitante, que produce incapacidad para trabajar o para realizar las actividades cotidianas).
- La relación con el medicamento del estudio evaluada por el Investigador (determinación de la causalidad ¿Es el medicamento del estudio causa de la experiencia adversa?)
- Acción emprendida (La experiencia adversa causa que el medicamento del estudio deba ser interrumpido)





- Gravedad. Una experiencia de **Evento Adverso Serio** es cualquier evento que ocurre con cualquier dosis que resulte en:
 - Muerte; o
 - Riesgo de vida (pone al sujeto, desde el punto vista del investigador, en un riesgo de muerte inmediata por la experiencia que tuvo lugar. Esto no incluye una experiencia adversa seria que de haber ocurrido en una forma más severa, podría haber causado la muerte); o
 - Resulta en una discapacidad/inhabilidad persistente o significativa (interrupción importante de una capacidad para realizar funciones normales en la vida); o
 - Resulta en o prolonga una hospitalización existente (hospitalización se define como una admisión, independiente de la duración de la estancia, incluso si la hospitalización es una medida precautoria para una observación continua). (Hospitalización (incluyendo la hospitalización como un procedimiento electivo) por una condición preexistente la cual no ha empeorado no se considera una experiencia adversa seria); o
 - un defecto congénito de nacimiento (en los hijos, independientemente del momento del diagnóstico); o
 - un cáncer; o
 - una sobredosis (accidental o intencional).

17. Reporte Evento Adverso Serio

Cualquier evento adverso serio (EAS), sin importar la causa, ocurrido a cualquier mujer ingresada en el estudio, debe ser notificado al Investigador Principal Dr. Ariel Fuentes (+56 2 29770858). El investigador principal comunicará el EAS al Patrocinador dentro de las 24 horas y a los Comités de Revisión Ética. Todo EAS debe ser seguido hasta quedar completamente caracterizado. Cualquier nueva información notificar al patrocinador y al monitor clínico.





FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Todos los eventos adversos serios deberán ser reportados dentro de las 24 horas de haber tomado conocimiento por cualquiera de las vías indicadas:

- Email: DrugSafety.CL@gnunenthal.com y shuchen.chen@gnunenthal.com
- Fax: +56 2 25948488.
- Teléfono: +56 2 25948375 ; +56 2 25948479
- Móvil: +56 9 543 9412 (atención las 24 hrs.), +56 9 91627505

Adjuntando el formulario de EAS vía Email o fax. Estos reportes deben incluir toda la documentación de apoyo disponible (con el nombre del sujeto encriptado) por cada evento, el resumen del alta hospitalaria y certificado de defunción, (si aplica). Se recogerá documentación adicional cuando sea posible para verificar el diagnóstico médico. La documentación de apoyo incluye reportes de autopsia (si aplica), resumen de procedimientos quirúrgicos, informes histológicos y radiológicos.

18.-Beneficios

No hay beneficios directos para las participantes, más que los controles médicos asociados con el protocolo del estudio y la satisfacción de participar en la evaluación de una potencial terapia de reemplazo hormonal que en el futuro podría beneficiar a otras mujeres.

19. Compensación

A las participantes se les reembolsará por los gastos realizados en el transporte para concurrir al centro y por el gasto de tiempo invertido en el estudio y las molestias derivadas de la extracción de muestras seriadas de sangre. La compensación será entregada en forma parcializada en cada visita realizada. El monto total será de \$60 000 para cada participante.

20. Confidencialidad

La información recogida de las participantes será manejada confidencialmente. El nombre y cualquier otra información que identifique a la participante, no la conocerá nadie fuera del círculo de los investigadores que participan en el estudio. Los registros individuales del estudio serán guardados en estantes a los que tendrán acceso solo los investigadores del





estudio. Cuando se analicen los datos, cada mujer se identificará a través de un número específico y la identidad sólo podrá ser conocida por el investigador principal y la coordinadora del estudio. La identidad de las participantes no se revelará en ninguna comunicación o publicación de los resultados de este estudio.

21.-Proyecciones

El presente proyecto es considerado la fase inicial de validación fármaco-dinámica de un anillo vaginal que contiene dehidroepiandrosterona, testosterona, o la combinación de ambas hormonas, para luego programar el lanzamiento de protocolos clínicos en mujeres respondedoras a terapias de inducción de ovulación para Reproducción Asistida y en terapias tradicionales de infertilidad. Con la finalidad de reemplazar otros tratamientos de alto costo.

22.-Referencias

1. Ballelli C, de Ziegler D, Flamigni C, Giacomucci E, Polli V, Bolelli G, Franceschetti F. Targeted drug delivery in gynecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod*. 1997; 12(5):1073-9.
2. Gavini E, Sanna V, Juliano C, Bonferoni MC, Giunchedi P. Mucoadhesive vaginal tablets as veterinary delivery system for the controlled release of an antimicrobial drug, acriflavine. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2002; 3(3):E20.
3. Niswender GD. Molecular control of luteal secretion of progesterone. *Reproduction* 2002 ;123(3):333-9.
4. Vemani K, Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery. *Pharm Sci Technology Today*. 2000; 3(10):359-364.
5. Sylvie Legrain, Christine Massien, Najiba Lahlou, Marc Roger, Brigitte Debuire, Bertrand Diquet, Gilles Chatellier, Michel Azizi, Veronique Fauconnau, Herve Porchet, Françoise Forette, and Etienne-Emile Bailieu. Dehydroepiandrosterone





FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Replacement Administration: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies in Healthy Elderly Subjects JCEM 2013, S5 (9):3208-3217.

6. Gleicher N¹, Weghofer A, Barad DH. Improvement in diminished ovarian reserve after dehydroepiandrosterone supplementation. *Reprod Biomed Online*. 2010 Sep;21(3):360-5.

7. Gleicher N¹, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 May 17;9:67.

8. Gleicher N, Weghofer A, and Barad DH. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? *Rep Biol Endocrinol* 2011. 9:116.

9. Balasch J¹, Fábregues F, Peñarribia J, Carmona F, Casamitjana R, Creus M, Manau D, Catalá G, Vanrell JA. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Hum Reprod*. 2006 Jul;21(7):1884-93.

10. Hugues JN¹, Dumerin IC. Impact of androgens on fertility - physiological, clinical and therapeutic aspects. *Reprod Biomed Online*. 2005 Nov;11(5):570-80.

11. Vendola K¹, Zhou J, Wang J, Famuyiwa OA, Bievre M, Bondy CA. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod*. 1999 Aug;61(2):353-7.

12. Vendola KA¹, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest*. 1998 Jun 15;101(12):2622-9.

13. Fábregues F, et al. Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in low-responder IVF patients: a randomized, clinical trial. *Human Reproduction*. 2009. 24 (2):349 - 359

Protocolo EC1503-PK AVD+T (Versión 1 del 16 de Abril 2015)
Confidencial

28

2.- **ENVÍESE** a Contraloría Universitaria para el respectivo control de legalidad.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y REGISTRESE



PROF. MARIANGELA MAGGILO LANDAETA
VICE DECANO



PROF. DR. MANUEL KUKULJAN SABIJA
DECANO

MKP/LEDS/esm.
DISTRIBUCIÓN:
- IDIMI.
- Dirección de Investigación
- Dirección Jurídica
- Oficina de Partes.


DIRECTOR JURÍDICO

J. DE CHILE FAC. DE MEDICINA
OFICINA CENTRAL DE PARTES
- 9 OCT 2015
53510

Avda. Independencia 1027, Santiago, Chile. Tel: (56-2) 29786400 • 29786401 Fax: (56-2) 27774890