



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-9218-12-8

VISTO el Expediente N° 1-47-9218-12-8 y su agregado Expediente N° 1-47-11650-13-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y ;

CONSIDERANDO:

Que mediante la Disposición ANMAT N° 5128/10 se autorizó a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. a realizar el estudio clínico denominado “Estudio de fase II, abierto, de continuación, sobre la tolerabilidad, seguridad y eficacia a largo plazo de BIBF 1120 en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática”; Protocolo BI 1199.35, Versión Final, 25 de noviembre de 2009, en los términos de la Disposición ANMAT N° 5330/97, reemplazada por la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que el patrocinador, en el marco de los informes de avances periódicos, notificó a esta Administración Nacional que en el Centro Insares S.A. (uno de los centros sito en la ciudad de Mendoza donde se llevaba a cabo el ensayo), cuyo Investigador Principal (IP) es el Dr. Osvaldo Calleja, se advirtieron hallazgos que podrían implicar incumplimientos a las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

Que por consiguiente, el ex Departamento de Evaluación de Medicamentos (hoy Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos DERM-INAME) efectuó una inspección al mencionado centro, tal como surge del Acta de Inspecciones que obra a fs.21/25.

Que en dicho procedimiento surgieron algunas observaciones, las cuales fueron notificadas al patrocinador y al investigador principal, y respondidas por éstos, según surge de las constancias de fs. 70/74 y 92/95 respectivamente.

Que uno de los hallazgos fue que un miembro del personal del estudio no firmó algunos de los documentos previstos en la normativa como la carta compromiso del investigador y de su equipo a cumplir con el protocolo, la Declaración de Helsinki y el Régimen de Buenas Prácticas Clínicas, en tanto otros miembros, incluidos el propio IP, suscribieron dichos documentos con posterioridad al inicio de sus actividades en el estudio, incumpliendo así la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 12.3.1, apartado n).

Que otro hallazgo fue que en el caso de los sujetos identificados como 3647, 3648 y 3998, el proceso de obtención del consentimiento informado no fue debidamente documentado omitiendo indicar el horario de

firma, la condición de vulnerabilidad que hizo necesaria la presencia de un testigo, en infracción a la Disposición ANMAT N° 6677/10, la sección C, puntos 5.2.6 y 5.2.7 de la mencionada normativa.

Que asimismo, al menos dos pacientes suscribieron versiones de CI que todavía no habían sido aprobadas por esta ANMAT, incumpliendo la Disposición ANMAT N° 6677/10, sección C, punto 5.2.1.

Que relacionado con lo expuesto en el párrafo precedente, el monitoreo realizado por el patrocinador detectó en forma tardía (dos años y medio posteriores a su firma) la utilización de las secciones de CI no aprobados por ANMAT, incumpliendo la Disposición ANMAT N° 6677/10, sección C, punto 13.5, apartados d) y e).

Que por otra parte, se advirtió que no se había registrado correctamente en la historia clínica de un paciente el incumplimiento de un criterio de exclusión (criterio de exclusión 4: hombre sexualmente activo), en contravención de lo establecido en la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 11.2.

Que se mencionó, que otro de los incumplimientos fue con relación al sujeto identificado como AV 647, respecto del cual no se registraron la totalidad de los procedimientos indicados en el protocolo; en particular se omitió documentar en las visitas 3 y 4 que no hubo cambios en la medicación concomitante, incumpliendo el IP la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C, punto 11.2.

Que respecto del sujeto identificado como SE 648, no se cumplieron con algunos procedimientos de seguridad establecidos en el protocolo (relacionados con enzimas hepáticas), en infracción a lo establecido por la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 2.5.

Que se detectó el envío tardío (8 meses de retraso) al centro por parte del patrocinador de una enmienda al protocolo, infringiendo la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 3.4.

Que asimismo se advirtió respecto del sujeto identificado como SE 648, la falta de realización de la visita de discontinuación, conforme se encuentra establecido en el protocolo, infringiendo la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 3.4.

Que en relación al mismo sujeto se advirtió, la falta de realización de la visita de discontinuación, conforme se encuentra establecido en el protocolo, infringiendo la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 11.2.

Que como consecuencia de los hallazgos detectados, y considerando que se creó un riesgo a la seguridad de los sujetos, de conformidad con las facultades establecidas en los puntos 12.2, 12.3, 12.4 de la Sección D de la Disposición ANMAT N° 6677/10 la DEM (hoy DERM) estimó procedente adoptar las siguientes acciones oficiales: a) instruir sumario al patrocinador e imponer la intensificación de la vigilancia del estudio a través de un plan de monitoreo presentado a fs. 135/137, lo que fue debidamente notificado conforme surge de las constancias de fs. 137 de las aludidas actuaciones y b) la suscripción por parte del IP de una carta compromiso para la realización de futuros ensayos clínicos.

Que en cuanto a la responsabilidad del patrocinador por la falta de un proceso de debido control, cabe destacar lo dispuesto por los puntos 3.1 y 3.8 “El patrocinador debe implementar y mantener un proceso de control y garantía de calidad de todas las etapas del estudio basado en procedimientos operativos estandarizados (POE), con el objetivo de asegurar que el mismo se conduce y documenta según el protocolo y la presente normativa y que los datos se procesan correctamente y son confiables”.

Que por Disposición ANMAT N° 7566/15 se instruyó el sumario a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. en su calidad de patrocinador en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 5128/10 por presunto incumplimiento a la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, puntos 3.4, 3.8, 5.2.1 y 13.5 apartados d) y e).

Que a fs. 159/162, la apoderada de la firma Boehringer Ingelheim S.A. (en adelante BISA) presentó su

descargo, en que se agravio del plazo de 3 días otorgado por la Ley N° 16.463 para realizar su descargo y contestar las imputaciones realizadas mediante la Disposición ANMAT N° 7566/15.

Que al respecto, la Dirección de Faltas Sanitarias señaló que los plazos son perentorios e improrrogables de acuerdo con el artículo 21 de la Ley N° 16.463 correspondiendo señalar que el derecho de defensa se traduce en el derecho a ser oído, teniendo la posibilidad de que el sumariado pueda tener adecuado conocimiento de los temas involucrados en el caso, por consiguiente, se respetó el debido proceso, toda vez que la firma Boehringer Ingelheim S.A. ejerció en forma acabada su defensa, es decir, tomó vista de las actuaciones notificándose en el mismo acto de la Disposición ANMAT N° 7566/15, presentó el descargo y tuvo la oportunidad de presentar la prueba que hace a su derecho.

Que con respecto al retraso de 8 meses en el envío de la enmienda A del protocolo al centro por parte del patrocinador para su aplicación, aduce en su defensa BISA que una vez obtenidas las aprobaciones por parte del Comité de Ética y de la ANMAT, el patrocinador envió a la Organización de Investigación por Contrato (OIC) los documentos del estudio para que esta los distribuyera a los centros.

Que debido a un error de procedimiento no ocurrió así en el caso de la Enmienda A., que en la visita de monitoreo de fecha 12.08.11, la OIC detectó que la mencionada Enmienda A no había sido recibida en el centro, de inmediato instruyó al Investigador sobre la necesidad de realizar los laboratorios indicados en la Enmienda para seguridad de los pacientes.

Que a fs. 178, la DERM respondió que ante la observación del retraso de 8 meses en el envío de la Enmienda A del protocolo al centro por parte del Patrocinador para su aplicación, con incumplimiento de la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 3.4, el patrocinante reconoce que la OIC envió al centro de manera tardía la Enmienda A del estudio (fojas 160, vuelta).

Que la sumariada argumentó en su defensa en relación a la existencia y utilización de un CI no aprobado por la ANMAT (CI Versión 1.0) que esta Administración Nacional no aprobó la versión 1.0 del FCI, sino la versión 3.0 de fecha 06.07.10, que se originó como respuesta a observaciones del Ministerio de Justicia realizadas a la versión 1.0 las cuales generaron la versión 2.0 del FCI, posteriormente, se generó la versión (final) 3.0 del FCI, que es la que finalmente aprobó ANMAT en la Disposición autorizante del estudio N° 5128 de fecha 08.09.10.

Que continuó esgrimiendo en su defensa que ante la detección de que la versión del FCI firmado no había sido actualizada, se comunicó a los 2 pacientes involucrados y se les aclaró que su seguridad y derechos como pacientes de investigación no se habían visto comprometidos; esta comunicación se registró oportunamente, como consta en la Historia Clínica de cada paciente.

Que la DERM respondió al argumento anteriormente expuesto confirmando el incumplimiento de la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 13.5, toda vez que el patrocinante no aportó respuesta al punto arriba descripto.

Que finalmente, se observó que si bien pudieron haber existido algunos incumplimientos de tipo formal fueron rápidamente subsanados y que no constituyeron un peligro para los pacientes involucrados.

Que el organismo técnico señaló en su informe que el patrocinante realizó visitas adicionales al centro para supervisar el gerenciamiento, la implementación de planes de acción y desarrollo del estudio y solicitó a la OIC la intensificación del monitoreo y decidió el reemplazo del investigador principal, el cual realizó el 26 de mayo de 2014 (fs. 162).

Que en ese sentido, aclaró que las medidas fueron tomadas con posterioridad a la Inspección (realizada el 6 de agosto de 2013 fs. 21 a 25) y a la confección del Informe Técnico Final (fechado el 18 de septiembre de 2013, fs. 116 a 130) y que el patrocinante no ha aportado descargo que responda al punto 3.8 que dice: “El patrocinador debe implementar y mantener un control y garantía de calidad en todas las etapas del estudio basado en procedimientos operativos estandarizados (POE) con el objeto de asegurar que el mismo se

conduce y documenta según el protocolo y la presente normativa y que los datos se procesan correctamente y son confiables”.

Que a fs. 180, la Dirección de Gestión de Información Técnica, informó que la firma Boehringer Ingelheim S.A. no registra sanción en los últimos 12 meses.

Que del análisis de las actuaciones surge que en marco del ensayo clínico denominado “Estudio de Fase II, abierto, de continuación, sobre la tolerabilidad, seguridad y eficacia a largo plazo de BIBF 1120 en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática”, Protocolo BI 1199.35”, autorizado mediante Disposición ANMAT N° 6677/10, patrocinado por Boehringer Ingelheim S.A., se advirtieron numerosos incumplimientos a las Buenas Prácticas Clínicas que fueron descriptos precedentemente.

Que la Dirección de Faltas Sanitarias entendió que el monitoreo fue deficiente toda vez que se informó 8 meses más tarde el envío de la enmienda A del protocolo al centro por parte del patrocinador, ocasionando un incumplimiento al punto 3.4 de la Disposición ANMAT N° 6677/10 que dice: “El patrocinador debe proporcionar al investigador todos los documentos necesarios para conducir adecuadamente el estudio, tales como, entre otros, el protocolo y la MPI. Además, el patrocinador es responsable de capacitar al investigador y su equipo sobre los procedimientos del estudio, productos en investigación y los requisitos aplicables”.

Que el patrocinador tiene la responsabilidad de asegurar que el ensayo se realice conforme a principios científicos sólidos y a las normas de las Buenas Prácticas Clínicas, seleccionando a investigadores calificados, suministrando un protocolo y asegurando su observancia, estableciendo la distribución de las responsabilidades vinculadas con el ensayo y proporcionando instalaciones, equipo y personal para la gestión del ensayo, el mantenimiento de registros, el manejo de los datos, la vigilancia y la garantía de la calidad y es también responsable de asegurar la observancia de las disposiciones reglamentarias y legales aplicables.

Que la Dirección de Faltas Sanitarias señaló que no corresponde eximir de responsabilidad a la firma Boehringer Ingelheim S.A., por haber adoptado una actitud correctiva tendiente a evitar nuevos errores, toda vez que las medidas fueron adoptadas con posterioridad a las circunstancias fácticas verificadas en la inspección.

Que por lo expuesto, la firma infringió el punto 3.8 de la Disposición ANMAT N° /97 que dice: “el patrocinador debe implementar y mantener un proceso de control y garantía de calidad en todas las etapas del estudio basado en procedimientos operativos estandarizados (POE) con el objetivo de asegurar que el mismo se conduce y documenta según el protocolo y la presente normativa y que los datos se procesan correctamente y son confiables.”

Que por otra parte, se advirtió que el proceso de obtención de consentimiento informado no fue debidamente documentado omitiendo indicar el horario de la firma y la condición de vulnerabilidad que hizo necesaria la presencia de un testigo, en infracción con la Disposición ANMAT N° 6677/10, la sección C, puntos 5.2.6 y 5.2.7 de la mencionada normativa.

Que es dable señalar que el consentimiento informado debe resultar de estricto cumplimiento en cuestiones médicas, toda vez que los pacientes deben estar en condiciones de conocer los riesgos a la salud que implica el sometimiento a ensayos clínicos.

Que lo relevante del consentimiento es que el paciente antes de tomar una decisión sobre su salud y de acuerdo a lo informado por la DERM al menos 2 pacientes suscribieron versiones de CI que todavía no habían sido aprobadas por esta ANMAT, incumpléndose la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, punto 5.2.1 que dice: “El documento de consentimiento informado incluye al menos dos secciones: las hojas de información para el participante y la página de firmas. Todo documento que se prevea usar en el proceso debe ser aprobado por el CEI y por ANMAT...”.

Que la justicia tiene dicho que: “Que el consentimiento informado comprende reglas jurídicas que determinan conductas para los médicos en interacción con los pacientes y reglas éticas que tienen sus raíces en la autonomía de la voluntad que asegura al paciente el derecho a la autodeterminación cuando deba tomarse una decisión médica al respecto. Más bien, incluye un complejo proceso de relaciones interpersonales por medio del cual los médicos –y otros profesionales de la salud- interactúan con los pacientes para seleccionar el camino y para lograr el más adecuado cuidado y tratamiento del enfermo. (CNac. Apel. Civ. Sala F, “M.A.N. c/ F. E.S. s/ daños y perjuicios”, 05/02/1998).

Que asimismo de acuerdo a lo constatado se incumplió el punto 11.2 Sección C, punto 11.2 de la Disposición ANMAT N° 6677/10 que dice: “El investigador es responsable de la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos como en los formularios de datos clínicos (FDC)”, ya que en un paciente no se cumplió el criterio de exclusión.

Que es necesario señalar que los criterios de Inclusión y Exclusión son las normas para decidir a quién se le permite entrar en un ensayo y las normas son diferentes para cada ensayo; los criterios de inclusión son características que el paciente debe poseer para participar en el ensayo, por lo tanto estos criterios deben ser de cumplimiento riguroso.

Que debe tenerse en cuenta que al estar involucrados pacientes en un ensayo de medicamentos deben arbitrarse todos los medios necesarios tendientes a cumplir con los recaudos exigidos, de manera idónea a lo largo del estudio.

Que es dable señalar que en todo ensayo clínico las Buenas Prácticas Clínicas son de cumplimiento insoslayable para que sus resultados sean aceptados por las autoridades sanitarias como demostración de la seguridad y eficacia del medicamento estudiado y como garantía de que los datos estudiados son fiables y que al mismo tiempo garanticen los derechos de los pacientes que participan en el ensayo clínico.

Que finalmente, la Dirección de Faltas Sanitarias entiende que le cabe responsabilidad a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A, toda vez que en su calidad de patrocinador es responsable de implementar y mantener sistemas para un aseguramiento de la calidad y control del ensayo con el fin de asegurar que los estudios sean conocidos y los datos que sean generados sean confiables.

Que en ese sentido, la Corte Suprema ha expresado que “la fiscalización estricta de la experimentación y subsiguiente comercialización de productos medicinales tiende a evitar que esa actividad científica y comercial derive en eventuales perjuicios para la salud. El indelegable control que debe ejercer el Estado en este campo reconoce no sólo razones estrictamente científicas sino también el imperativo ético de no permitir la utilización del hombre como un simple medio para otros fines” (CSJN, 27/1/87. C.201 XXI “Cisilotto, María Del Carmen, Baricalla c/Estado Nacional).

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Impónese a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., con domicilio constituido en la calle Tucumán 1, piso 4° de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, una multa de PESOS DOSCIENTOS MIL (\$ 200.000) por haber infringido los puntos 3.4, 3.8, 5.2.1 y 13.5 apartado d) y e) de la Sección C de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

ARTÍCULO 2°.- Hágase saber a la sumariada que podrá interponer recurso de apelación por ante esta A.N.M.A.T., con expresión concreta de agravios y dentro de los 3 (tres) días hábiles de notificado el acto administrativo (conforme artículo 21° de la Ley N° 16.463), el que será resuelto por la autoridad judicial competente, y que, en caso de no interponer recurso de apelación, el pago de la multa impuesta deberá hacerse efectivo dentro de igual plazo de recibida la notificación.

ARTÍCULO 3°.- Anótese la sanción en la Dirección de Gestión de Información Técnica.

ARTÍCULO 4°.- Notifíquese a la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud.

ARTÍCULO 5°.- Notifíquese mediante copia certificada de la presente a la Coordinación de Contabilidad dependiente de la Dirección General de Administración, para su registración contable.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese; por Mesa de Entradas, notifíquese el presente acto administrativo al interesado al domicilio indicado haciendo entrega de una copia autenticada; comuníquese para su conocimiento y demás efectos a la Dirección

de Gestión de Información Técnica y a la Dirección General de Asuntos Jurídicos.

EXPEDIENTE N° 1-47-9218-12-8