



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 0156

BUENOS AIRES, 8 ENE 2014

VISTO el Expediente N° 1-47-11035-07-2 del Registro de esa Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que se inician las actuaciones citadas en el VISTO en razón de un reporte efectuado por la firma PPD Argentina Sociedad Anónima, en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 5167/06 en el Centro de Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Neoplásicas -CETEN- a cargo del investigador principal Dr. Raúl Horacio Bordenave.

Que en el referido reporte la firma manifestó que durante una visita, en oportunidad de realizarse el monitoreo en relación a la droga Panitumumab, se detectó una discrepancia en la contabilidad de 11 viales.

Que así se lo informó el investigador principal (IP) del estudio el que al explicar esta situación dijo sospechar que se trataría de un error en la administración de la dosis en el paciente 215104002 el día 20 de marzo de 2007, quien habría recibido 2500 mg. de la medicación en estudio cuando debería haber recibido 250 mg.

Que en virtud de lo expuesto, la entonces Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), realizó una inspección en el centro CETEN, Wilde, en



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 0156

el protocolo aprobado por Disposición ANMAT N° 5167/06, donde se corroboró el error en la administración de dosis al paciente LLG4002.

Que continuó informando la DEM que cuando la monitora contabilizó la medicación, detectó el uso en el centro de 11 viales de más que no se encontraban identificados; en ese momento el centro tenía sólo dos pacientes ingresados, los frascos suministrados al paciente 4001 estaban identificados y la contabilidad de la medicación era la correcta al 19 de marzo, día anterior al suceso.

Que la DEM indicó: "que en sucesivas investigaciones del tema se dedujo por testimonio de la enfermera que suministró al paciente 4002, el 20 de marzo, una dosis que superaba los tres frascos sin recordar cuántos. Los registros de enfermería no reflejarían dicho error porque las enfermeras sólo transcriben la indicación médica con la dosis que se espera reciba el paciente, que en el presente caso era correcta. Por lo tanto, la indicación médica corroborada en el documento fuente de la dosis Panitumumab que debía recibir al paciente 4002 el día 20 de marzo de 2007 es correcta: 250 mg en la planilla de enfermería se documenta también la dosis correcta con dilución en 100 ml.; sin embargo la dosis que se habría administrado al paciente fue de 2500 mg con una concentración por ml de 250 mg (13 frascos). El FRCI no consta el volumen de infusión y no fue corregida aún la dosis real que habría recibido el paciente."

HA



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Que asimismo se informó que el paciente fallece a los diez días de recibida la sobredosis.

Que el Investigador Principal expresó que no existía una posibilidad razonable de que los eventos "neutropenia febril", "deshidratación" y "diarrea" hayan sido causados por el medicamento en estudio; explicó que presuntamente, los agentes quimioterapéuticos (régimen FOLFOX) podrían haber causado el evento "diarrea".

Que la DEM manifestó que el Investigador Principal habría incumplido en asegurarse que las personas delegadas en procedimientos relacionados con el estudio, tan críticos como la administración de la medicación del estudio, estén informadas adecuadamente sobre el protocolo y el producto en investigación así también de sus deberes y funciones relacionadas con el estudio.

Que con relación al paciente AI 4001 la DEM señaló que habría sido incluido sin cumplir con un criterio de exclusión: insuficiencia cardiaca congestiva.

Que consideró dicha Dirección que con respecto al paciente LLG 4002 "fue incluido sin cumplir con el criterio inclusión: Función renal mayor a 50 ml/min. El cálculo de clearance de creatinina para la randomización (6 de marzo de 2007) fue efectuado con el peso de la visita de screening, y no con el peso real de la paciente en el momento de la randomización. El dopaje de

*[Handwritten signature]*



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*

creatinina fue normal ese día, por lo que no se habría recalculado el clearance, por dicho motivo el paciente no cumple con el criterio de inclusión, encontrándose fuera del rango establecido por el protocolo.”.

Que en consecuencia, la DEM indicó que en cuanto a los pacientes incluidos sin respetar los criterios de elegibilidad establecidos en el protocolo, el IP habría incumplido con la responsabilidad del investigador establecida en el punto 1, apartado A), Capítulo IV, Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5330/97.

Que por Disposición ANMAT N° 7169/08 se ordenó la instrucción de sumario al Dr. Raúl Horacio Bordenave, por las faltas señaladas precedentemente.

Que corrido el traslado de las imputaciones, el Investigador Principal manifestó acerca del presunto incumplimiento del criterio de inclusión relacionado con la función renal del paciente LLG4002, que dicho paciente fue randomizado de acuerdo a los requerimientos y siguiendo expresas instrucciones del Protocolo.

Que con respecto al sujeto LLG4002 sostuvo: “cumplía con el criterio de clearance de creatinina mayor a 50 ml/min al momento de la randomización. Luego cuando el centro recibe la auditoria del Sponsor, se detecta que el peso del paciente del día uno había disminuido, con lo que el cálculo de clearance de creatinina es menor a 50 ml/min. Esto se discutió con



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*

los representantes del Sponsor presentes durante la auditoria y acepté en su momento el desvío. Consta esto en la carta enviada al Sponsor, cuya copia obra a fojas 92 de estos actuados."

Que expresó que revisando el protocolo del estudio, se puede advertir que no se solicita en ningún momento que el cálculo de Clearance de Creatinina se realice con el peso del día uno del ciclo, tal como se sostenía previamente; indicó que no podría randomizar al paciente con el peso del día 1 del ciclo 1 ya que estaría entonces violando el protocolo, pues en el día 1 el enfermo debe estar ya randomizado, y haber cumplido con todos los criterios de inclusión, sin tener de exclusión, para acceder al tratamiento asignado luego de la randomización.

Que manifestó que si el protocolo dice que tiene que tener una función renal mayor a 50 ml/min, según la fórmula de Cockcroft-Gault, este cálculo debe hacerse previamente siguiendo las indicaciones del protocolo, y de tener la función renal por encima de 50 ml/min se puede randomizar al paciente tal como efectivamente se hizo.

Que argumentó en su defensa que el punto 109 del protocolo dice que el clearance de creatinina estimado con la fórmula de Cocroft-Gault debe ser igual o mayor a 50 ml/min; en la agenda de procedimientos previstos en la página 87/123 se encuentra el "FLOW CHART" que expresa: Examen físico, Peso, Altura y otras determinaciones en el día menos 28. En el día menos 7



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*

## DISPOSICIÓN Nº 156

está previsto efectuar entre otros estudio el laboratorio, incluyendo la creatinina que se requiere para el cálculo de la función renal, según la fórmula ya citada. En el día menos 3 se puede randomizar al paciente, pero en la columna del día menos 3 no hay tildes que indiquen acciones más allá del test de embarazo que no aplica a este paciente. Al paciente randomizado le correspondió la rama Folfox + Droga de investigación.

Que entendió que en el día 1 del ciclo se requiere un nuevo examen físico con peso del paciente, que permite calcular las dosis de los fármacos a administrar; el peso del paciente en este caso había disminuido, pero el paciente ya estaba randomizado y apto para el inicio de su terapia.

Que por ello manifestó que se debería interpretar que la inclusión del paciente no debe ser entendida como un desvío.

Que en relación al paciente AI 4001, el sumariado expresó que "éste presentaba antecedentes de reemplazo valvular aórtico efectuado en el año 2002. El 8 de octubre de 2006 concurrió a la Fundación Favaloro con un cuadro de disnea, tos y ortopnea, además presentaba anemia y episodios de diarrea y moco, el cuadro fue interpretado como insuficiencia cardíaca y masa en hipocondrio derecho. Se trató con diuréticos, obteniéndose rápida mejoría y pocos días después se operó durante la misma internación, reseccándose tumor del colon, aunque no se indicó extirparle las lesiones hepáticas...".

RA



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*

**DISPOSICIÓN N° 0156**

Que agregó el Dr. Bordenave con respecto a este paciente que, al ingresarlo al estudio, su cardiopatía fue minimizada en razón del proceso neoplástico que portaba y argumentó que si bien puede considerarse una desviación su inclusión en el estudio, su función cardíaca estuvo estable.

Que con respecto al error cometido por la enfermera Ana Aguirre con el paciente LLG 4002, el sumariado señaló que fue entrenada previo a su ingreso al protocolo y durante la visita de inicio, habiendo reconocido personalmente que leyó el protocolo y fue entrenada; agrega que el resto del personal médico y de enfermería también recibió entrenamiento adecuado, según surge de las constancias agregadas a las actuaciones.

Que expresó que la enfermera confundió etiquetas, luego de haber sido entrenada, tal como figura en el informe técnico final.

Que sin perjuicio de ello, aclaró que con posterioridad a este suceso la enfermera Ana Aguirre suministró la medicación según las reglas del protocolo sin equivocarse, por lo que en opinión del investigador, se trató de un hecho aislado y no un error sistemático por falta de control o entrenamiento.

Que por último acompañó prueba documental, que obra en el expediente, e informativa en el supuesto de desconocerse los instrumentos glosados.

Que remitidas las actuaciones a la DEM para que evalúe el descargo del Investigador Principal, dicha Dirección informó que se realizó una



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*

inspección con causa en el Centro CETEN luego del informe de sobredosis recibida por el paciente N° 4002 del estudio, quien recibiera 2500 mg de la medicación del estudio, cuando debió haber recibido 250 mg. de la medicación del estudio, al respecto se informa que el paciente falleció a los diez días de recibida la sobredosis, el investigador manifestó que no existía una posibilidad razonable de que los eventos "neutropenia febril", "deshidratación" y "diarrea" hayan sido causados por el medicamento en estudio.

Que continuó la DEM manifestando "que presuntamente, los agentes quimioterapéuticos (régimen FOLFOX) podrían haber causado el evento "diarrea"; y el patrocinante refiere que se han documentado previamente los eventos "neutropenia febril", "anemia", "diarrea" y "deshidratación" en el Manual del Investigador de Amegen de panitumumab, pero no se ha documentado ningún caso de "neuropatía motora" en dicho manual hasta ese momento".

Que indicó que la relación temporal entre la administración de panitumumab y los eventos descriptos, sugiere que puede haber existido una relación causal; sin embargo dicha relación es confusa dado el tumor maligno subyacente, la administración concomitante de quimioterapia y el supuesto error en la dosificación, aclaró que a pesar de esta estimación fue presentado como EAS (Evento Adverso Serio) no relacionado.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*

Que sobre la cuestión de no haberse respetado los criterios de elegibilidad establecidos en el protocolo con respecto al paciente LLG 4002, la DEM manifestó que teniendo en cuenta esta respuesta, y el análisis de los datos cotejados durante la inspección y el descargo del Investigador Principal en el momento de la aleatorización, la función renal estimada del paciente aplicando la fórmula de cockcroft-Gault era de 47,45 ml/min.

Que manifestó que se utilizó el peso extemporáneo del paciente (45kg) del día 7 de febrero de 2007 (como consta en la historia clínica 251), para aleatorizar al paciente el 06 de marzo de 2007 (casi un mes después donde pesaba 41kg como consta en la historia clínica a fojas 255); la acción que indica el protocolo para aleatorizar al paciente es actualizar tanto el laboratorio (incluyendo el valor de creatinina) como el peso del paciente para calcular el valor del clearance de creatinina para la aleatorización (según como lo indica el protocolo en el cuadro de la página 98 y notificación de los superíndices "a", "b", "c" y el "i" en la página 99 del protocolo Versión en inglés: 10 de octubre de 2007 traducido del inglés al español el 31 de octubre de 2007.)

Que la DEM señaló que el Investigador Principal refiere a fojas 222 que cuando se incluye al paciente AI 4001 en el estudio, su cardiopatía fue minimizada para darle prioridad a su patología neoplástica, además que el citado profesional no respetó el criterio de exclusión (página 36 del mismo



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*

**DISPOSICIÓN N° 0156**

protocolo) que impide a una persona formar parte del protocolo si padeció una deficiencia cardíaca (paciente internado el 8 de octubre de 2006 en la Fundación Favaloro) un año previo a la aleatorización con fecha 20 de marzo de 2007 (se adjunta Historia Clínica fojas 236 a 244).

Que concluyó que, en cuanto a los pacientes incluidos, no se respetaron los criterios de elegibilidad establecidos por el Protocolo.

Que en relación a la enfermera Ana María Aguirre el organismo técnico indicó que no consta certificado alguno que avale que la enfermera haya trabajado en enfermería oncológica con dedicación pública en Hospital Público, como tampoco documenta experiencia clínica en investigación ni ha participación en otros protocolos.

Que indicó que en el punto 6.1 del protocolo se establece la infusión de la medicación del estudio deberá estar a cargo de un profesional debidamente capacitado.

Que finalizó la DEM expresando que se incumplió con la Disposición ANMAT N° 5330/97, Punto A.11, que obliga tanto a los investigadores como al patrocinante a mantener bajo custodia la totalidad del material utilizado en el estudio (medicamentos, especialidades medicinales, placebos e instrumentos), siendo responsables por su uso correcto y por el entrenamiento adecuado de las personas en las que se delega funciones, así como el control de dichas funciones delegadas en el desarrollo del estudio.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Que por último, agregó la DEM que del análisis del descargo presentado no surgen nuevos elementos que modifiquen la indicación oportunamente efectuada por esa área.

Que a fojas 263/64 se informa que el Dr. Bordenave no cuenta con antecedentes de sanciones.

Que de lo actuado, surge que en virtud de un relevamiento en la monitorización de rutina efectuada el 18 de mayo de 2007 en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 5167/06, realizado en el Centro de Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Neoplàsticas -CETEN-, a cargo del investigador principal Dr. Raúl Horacio Bordenave, se detectó una discrepancia en la contabilidad de 11 viales con relación a la droga Panitumumab.

Que en efecto, el Investigador Principal informó que el 20 de marzo de 2007, una enfermera del estudio administró 2500 mg. de Panitummumab (aproximadamente 13 viales) al Paciente 215104002, cuando debería haber recibido en realidad 250 mg. (fojas 10).

Que a raíz de lo narrado, durante las inspecciones realizadas el 25 de junio y 5 de julio de 2007, los inspectores del DEM entrevistaron a la enfermera Ana Aguirre, quien intervino en la infusión de la medicación al paciente 4002, reconociendo ésta que equivocó la dosis que contenía cada vial, suponiendo que en lugar de 200mg., tenían 20mg. (cftar. fojas 61), razón por

R  
A



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*

la cual se deduce que suministró al paciente trece viales, para alcanzar una concentración de 250 mg. tal como lo establecía el protocolo, cuando en realidad estaba alcanzando una concentración de 2500 mg.

Que la DEM indicó que no se encuentra documentación que avale el entrenamiento de la enfermera Ana Aguirre en investigación clínica, previamente al hecho del 20 de marzo de 2007.

Que de acuerdo con lo señalado por la DEM, en el punto 6.1 del protocolo se estableció que la infusión de la medicación del estudio deberá estar a cargo de un profesional debidamente capacitado.

Que a la luz de lo reseñado, la Instrucción considera que el Dr. Bordenave, como Investigador Principal, resulta responsable del cumplimiento del protocolo y del manejo de los medicamentos, no pudiendo delegar ésta responsabilidad en el personal subordinado.

Que por lo tanto, cabe concluir que el Investigador Principal incumplió el Apartado A), punto 11 del Capítulo IV, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5330/97 cuando establece: "Mantener bajo custodia la totalidad del material utilizado en el estudio (medicamentos, especialidades medicinales, placebos, instrumentos, etc.) siendo responsable del uso correcto de los mismos.", por no asegurarse que las personas delegadas en procedimientos relacionados con el estudio, tan críticos como la administración de la medicación del estudio, estén informadas adecuadamente sobre el



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

protocolo, el producto en investigación y las acciones a llevar a cabo dentro del ensayo clínico.

Que con respecto al paciente LLG 4001, éste fue incluido sin tener en cuenta un criterio de exclusión, por haber padecido una insuficiencia cardíaca congestiva menos de un año antes de su participación en el protocolo.

Que de acuerdo con lo informado por la DEM no se respetó el criterio de exclusión (página 36 del mismo protocolo) que impide al paciente formar parte del estudio si padeció una insuficiencia cardíaca un año previo a la aleatorización, que fue realizada el día 20 de marzo de 2007, cuando el paciente había sido internado el 8 de octubre de 2006 en la Fundación Favaloro por una insuficiencia cardíaca.

Que con relación a los criterios de exigibilidad establecidos en el protocolo, el Investigador Principal en su descargo refiere que el paciente LLG4002 cumplía con el criterio de inclusión referente al cálculo de clearance de creatinina al momento de la aleatorización, ya que la función renal era mayor a 50 ml/min; sin embargo, para hacer dicho cálculo se utilizó el peso del paciente del día 7 de febrero 2007 que era de 45 kg. (como consta en la historia clínica de fojas 251) para aleatorizar al paciente el día 6 de marzo de 2007, casi un mes después cuando pesaba 41 kg. (segun consta en fojas 225), a pesar de que el protocolo indica que al momento de la aleatorización debe actualizarse el peso del paciente para el cálculo de clearance de creatinina.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*

Que en el informe de la DEM (fojas 259) se precisa que si se hubiese tomado el peso del paciente al momento de la aleatorización (tal como lo establece el protocolo), el cálculo de clearance de creatinina hubiese sido de 47,45 ml/min, encontrándose dicho resultado por debajo del rango establecido en el protocolo para la inclusión del paciente.

Que por tales motivos, no se respetaron los criterios de elegibilidad establecidos en el protocolo, en consecuencia el Dr. Bordenave incumplió la obligación del Investigador Principal establecida en el Anexo I, Título II, Capítulo IV, A.1, de la Disposición ANMAT N° 5330/97 cuando establece: "responsabilizarse por la realización del estudio clínico en conformidad al protocolo autorizado" tanto por no haber asegurado el correcto entrenamiento del personal en el que delegó funciones dentro del estudio, por haber incluido al paciente AI4001 a pesar de su insuficiencia cardíaca previa, como así también por incluir al paciente LLG4002 con un cálculo de clearance de creatinina mal efectuado.

Que debe tenerse en cuenta que el protocolo, de acuerdo con la definición de la Disposición ANMAT N° 5330/97, es el documento que establece los antecedentes, racionalidad y objetivos del ensayo, describe su diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas y las condiciones bajo las cuales se ejecutará el estudio.

*SA*



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*

Que por ello, todo ensayo debe realizarse con estricta adherencia a los procedimientos establecidos en el protocolo para cumplir con el diseño propuesto y el esquema de tratamiento, no sólo para lograr los objetivos a estudiar, sino principalmente, en resguardo de aquellas personas incluidas en el estudio.

Que asimismo se señala que la selección y el reclutamiento de las comunidades y personas participantes en un ensayo deben ser justos, y crear un clima de investigación que demuestre respeto hacia todas las personas; esto abarca las decisiones sobre quiénes serán incluidos por medio del proceso de formulación de criterios de inclusión y exclusión, como así también de la estrategia adoptada para reclutar los participantes; los objetivos científicos del estudio deben ser la base principal para determinar a quiénes se reclutarán e inscribirán; no se debe excluir a nadie de la oportunidad de participar sin una razón científica válida o sin que exista una susceptibilidad de riesgo que justifique la exclusión (según el documento de orientación del ONUSIDA/OMS).

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 1271/13.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Impónese al Dr. RAÚL HORACIO BORDENAVE, con domicilio constituido en la calle Brandsen 4868, Villa Domínico, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, una multa de PESOS OCHENTA MIL (\$80.000.-) por haber infringido el punto 1 del Apartado A) del Capítulo IV, Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5330/97.

ARTÍCULO 2º.- Tómese nota de la sanción en el Departamento de Registro.

ARTÍCULO 3º.- Hágase saber al sumariado que podrá interponer recurso de apelación por ante la ANMAT con expresión concreta de agravios y dentro de los 3 (tres) días hábiles de habersele notificado el acto administrativo (conf. Artículo 21 de la Ley N° 16.463), el que será resuelto por la autoridad judicial competente.

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

ARTÍCULO 5º.- Notifíquese mediante copia certificada de la presente a la Coordinación de Contabilidad dependiente de la Dirección General de

DISPOSICIÓN N° 0156



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Administración, para su registración contable.

ARTÍCULO 6º.- Anótese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado al domicilio mencionado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición; desé al Departamento de Registro, a la Dirección General de Asuntos Jurídicos a sus efectos.

EXPEDIENTE N° 1-47-11035-07-2

DISPOSICIÓN N° 0156

Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.