



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

DISPOSICIÓN Nº

0449

BUENOS AIRES, 16 ENE 2015

VISTO el expediente Nº 1-47-13653-13-5 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Disposición A.N.M.A.T. Nº 5089/09 se autorizó a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. a realizar el Ensayo Clínico denominado: "Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, con control activo para evaluar la eficacia y la seguridad de aliskiren administrado solo y en combinación con enalapril, comparado con enalapril administrado solo, sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (NYHA Clase II - IV)", Protocolo CSPP100F2301, versión 01 del 02 de diciembre de 2008, TRAD-ARG-CAS-1.00 y el Suplemento 1 post-texto del Protocolo: subestudio farmacogenético de biomarcadores farmacogenómicos para CSPP100F2301 de fecha 09/01/09, en los términos de la Disposición A.N.M.A.T. Nº 5330/97, sustituida por su similar Nº 6677/10 (Régimen de Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica).

Que el patrocinante notificó a esta Administración que en el Centro Sanatorio Cruz Azul (uno de los centros donde se llevaba a cabo el ensayo), cuyo Investigador Principal (IP) es el Dr. Guillermo Einer Allende, se



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

DISPOSICIÓN N°

0449

advirtieron hallazgos que podrían implicar incumplimientos de las aludidas Buenas Prácticas.

Que con motivo de lo expuesto, la Dirección de Evaluación de Medicamentos, DEM (hoy Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos - DERM- del INAME) efectuó una inspección al mencionado centro, tal como surge del Acta de Inspección que obra a fs. 30/42.

Que de la aludida Acta de Inspección surgen algunas observaciones, las cuales fueron notificadas al patrocinador y al investigador principal, y respondidas por éstos, según surge de las constancias de fs. 153/208 y 209/232, respectivamente.

Que finalmente, la DEM realizó el Informe Técnico Final, cuyas constancias lucen a fs. 233/265, al que se remite por constituir fundamento de la presente disposición, informando que se detectaron irregularidades (algunas de las cuales se describen a continuación) y sugirió medidas para adoptar, en los términos de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que en este sentido, un hallazgo fue la falta de archivo de la Enmienda 1, versión 3.0 del Consentimiento Informado (CI) de fecha 8 de noviembre de 2010 y la aprobación de ANMAT del consentimiento informado 3.60 en el archivador del investigador, infringiendo el IP y el patrocinador lo establecido en la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, 12.1.1.

Que asimismo, se advirtió la omisión por parte del patrocinador de notificar al centro sobre la aprobación por parte de la ANMAT del Consentimiento



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

DISPOSICIÓN Nº

0449

Informado versión 3.60, y la falta de envío de los formularios de Consentimiento Informado para proceder con el re-consentimiento de los sujetos, infringiendo el patrocinador la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 3.4.

Que por otra parte, del total de los pacientes involucrados, sólo se hallaron listados cinco sujetos, encontrándose incompletos los datos de los participantes, incumpliendo el IP la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 12.3.1, apartados y) y aa).

Que otra infracción detectada, fue la falta de archivo de las matrículas de los profesionales médicos que formaban parte del equipo, Drs. Allende, Gutiérrez y Castro; y el certificado de calidad del laboratorio local - documentación que fue aportada durante la inspección-, infringiendo el IP lo establecido en la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 12.1.1

Que no se encontraba disponible la constancia de entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas correspondiente al Dr. Gutiérrez, infringiendo el IP lo establecido por Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 2.3.

Que tampoco se encontraba disponible la carta compromiso del investigador a cumplir con el protocolo, la Declaración de Helsinki y el Régimen de Buenas Prácticas Clínicas para Ensayos en Farmacología Clínica (BPC-EFC), correspondiente al Dr. Gutiérrez, incumpliendo el IP y el Patrocinador la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 12.1.1.



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

DISPOSICIÓN N° 0449

Que no se encontraba actualizada en la planilla de delegación de funciones, que había finalizado la participación del Dr. Gutiérrez en el estudio, infringiendo el IP la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 2.4 y punto 12.3.1 apartado ñ.

Que no se encontraban archivados los valores normales del laboratorio local correspondientes al inicio del estudio en agosto de 2010, incumpliendo el IP y el patrocinador lo establecido por la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 12.2.1 apartado q.

Que algunas notificaciones al patrocinador de eventos adversos serios (EAS) se encontraron impresas en papel de fax termosensible, no habiendo tomado las medidas necesarias para prevenir su pérdida o destrucción, infringiendo el IP y el patrocinador lo establecido en la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 12.1.2.

Que no obraba en el archivo del IP la notificación al patrocinador de los siguientes eventos adversos serios: sujeto 005 -RAA/ EAS/ hospitalización por angioplastia y del sujeto 020-ISM /EAS/ Neumonía y exacerbación insuficiencia cardíaca; sin perjuicio de ello, se detectó que la insuficiencia cardíaca, neumonía y celulitis de miembro inferior derecho con relación al sujeto identificado como 00009-E-O, fueron notificados con demora al patrocinador infringiendo el IP lo establecido en la Disposición ANMAT 6677/10 , Sección C, puntos 12.3.1 y 9.1.



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

DISPOSICIÓN Nº

0449

Que asimismo los eventos adversos serios (EAS) correspondientes al sujeto 005 -RAA (hospitalización por Angioplastia), sujeto 015 - OLF (insuficiencia cardíaca descompensada) y al sujeto 021 (exacerbación de insuficiencia cardíaca) fueron notificados al comité de ética (CEI) con retraso, infringiendo el IP lo establecido por Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, punto 9.2.

Que se advirtió en la inspección, que los avances correspondientes a los períodos de junio de 2010 hasta diciembre de 2012, fueron enviados al CEI con retraso, en contravención de lo establecido en la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, punto 9.3 (por parte del IP) y 13.5 (por parte del patrocinador).

Que por otra parte, durante el período comprendido entre el 23 enero de 2013 al 5 junio de 2013 no se llevaron a cabo visitas de monitoreo, infringiendo el patrocinador lo establecido en la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, punto 13.1.

Que con relación a los sujetos NRL 003 y MEN 010, ambos firmaron los Consentimientos Informados junto a un testigo cada uno, sin aclararse en la historia clínica cuál era la situación de vulnerabilidad que padecían los participantes, que hizo necesaria la intervención de los aludidos testigos, infringiendo el IP la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, punto 5.2.7.



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

DISPOSICIÓN N°

0449

Que no se encontró archivado el ecocardiograma (ECG) requerido como documento fuente, para acreditar el cumplimiento de un criterio de inclusión con relación al paciente NRL 003, infringiendo el IP la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Puntos 12.1.1 y 12.3 pto ii; asimismo, el aludido ECG presenta una doble tachadura en la fecha, y su corrección no se realizó de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), incumpliendo también la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Puntos 11.2 y 11.5.

Que se advirtió una discrepancia entre la fecha de extracción de una muestra de sangre registrada en la HC del Sujeto 00003 NRL, y la que se consignó en el formulario de resultado del laboratorio, infringiendo el IP la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 11.2.

Que se advirtió un registro extemporáneo en la HC del sujeto RJG 00013, de los criterios de exclusión números 8 y 11, infringiendo el IP la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 11.2.

Que no se encontraban documentadas en la HC, los seguimientos telefónicos semanales, cuya obligatoriedad por parte del IP surgía de la carta compromiso que forma parte de la autorización del estudio; asimismo se advirtió una ausencia de medidas correctivas por parte del patrocinador, infringiendo ambos la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Puntos 11.2, 13.1 y 13.6.



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

DISPOSICIÓN Nº 0449

Que no se encontró el ECG original del paciente RJG 00013 correspondiente a la visita 13 de fecha 27/02/13, infringiendo el IP la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Puntos 12.1.1 y 12.3 apartado ii).

Que se encontró incompleta la visita "EOS" (final del estudio, End of Study por sus siglas en inglés) en el FRCI del Sujeto 013 (JRG), quien había fallecido - por causas ajenas al estudio- infringiendo el IP la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 11.2.

Que fue omitido documentar en la historia clínica, que el sujeto identificado como ICF022 y 016, son la misma persona, habiéndose omitido documentar que fue re-seleccionada para participar, infringiendo el IP la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 11.2.

Que respecto del sujeto 022, se advirtieron discrepancias en la fecha de dispensación de los kits 5078482, respecto de la información obrante en la planilla de contabilidad (12 mar 13) y la de la HC (26 feb 13), infringiendo tanto el IP como el patrocinador la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Punto 8.3.1.

Que asimismo se advirtió un inadecuado control de temperatura del lugar del almacenamiento de la medicación, lo que motivó - en el marco de la inspección - un traslado de la medicación a un área en donde se asegure una temperatura adecuada y una correcta conservación de la droga del



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

DISPOSICIÓN Nº 0449

estudio, habiendo infringido el IP y el patrocinador la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Puntos 8.3.1 y 8.3.8.

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 ambos de la Sección C de la Disposición ANMAT Nº 6677/10, los cuales establecen que: "3.1. El patrocinador del estudio es la persona física o jurídica que inicia, administra, controla y financia el estudio; y asume todas las responsabilidades establecidas en este Régimen" y "3.8. 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 como consecuencia de las infracciones detectadas, y considerando que se ha creado un riesgo a la seguridad de los sujetos, la DEM (hoy DERM) recomienda instruir sumario al Patrocinador y al IP por incumplimiento a la normativa señalada.

Que sin perjuicio de ello, y de conformidad con las facultades establecidas en los puntos 12.2, 12.3, 12.4 y 13 de la Sección D de la Disposición ANMAT Nº 6677/10, la DEM (hoy DERM) indicó como acciones oficiales: a) la suscripción por parte del IP de una carta compromiso con esta



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

DISPOSICIÓN Nº **0449**

ANMAT para su participación en futuros ensayos clínicos, lo cual fue debidamente notificado de acuerdo a lo que surge de las constancias de fs. 269/270 de las actuaciones referidas en el Visto de la presente, y b) la imposición al patrocinador de una intensificación de la vigilancia del estudio a través de un plan de monitoreo presentado a fs. 271/273, lo que fue debidamente notificado conforme surge de las constancias de fs. 268 vta. y 273 de las aludidas actuaciones.

Que la DEM (hoy DERM) y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Instrúyase sumario a NOVARTIS ARGENTINA SA, en su calidad de Patrocinador en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición A.N.M.A.T. Nº 5089/09, por presunto incumplimiento a la Sección C, puntos 3.4, 3.8, 8.3.1, 8.3.8, 11.2, 12.1.1, 12.1.2, 12.2.1 apartado q, 13.1, 13.5 y 13.6 de la Disposición ANMAT Nº 6677/10, por los fundamentos expuestos en el considerando de la presente.



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

DISPOSICIÓN Nº

0449

ARTICULO 2º - Instrúyase sumario al DR. GUILLERMO EINER ALLENDE en su calidad de Investigador Principal (IP) del ensayo clínico autorizado por Disposición A.N.M.A.T. Nº 5089/09, por presunto incumplimiento a la Sección C, puntos 2.3, 2.4, 5.2.7, 8.3.1, 8.3.8, 9.1, 9.2, 11.2, 11.5, 12.1.1, 12.1.2, 12.2.1, apartado q, 12.3 pto ii, 12.3.1, apartados y), aa) y ñ), 13.1 y 13.6 de la Disposición ANMAT Nº 6677/10, por los fundamentos expuestos en el considerando de la presente.

ARTÍCULO 3º.- Téngase presente la intensificación de la vigilancia del estudio impuesta al patrocinador según constancias de fs. 271/273 de las actuaciones referidas en el Visto, conforme los fundamentos expuestos en el considerando de la presente.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Faltas Sanitarias de la Dirección General de Asuntos Jurídicos para la continuación del trámite.

Expediente Nº 1-47-13653-13-5

DISPOSICIÓN Nº

0449

Ing. ROBERTO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.