



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

DISPOSICIÓN N° 0176

BUENOS AIRES, 14 ENE. 2016

VISTO el expediente N° 1-47-12425-13-1 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Disposición A.N.M.A.T. N° 7027/11 se autorizó a la firma PAREXEL INTERNATIONAL S.A., en representación de Merck Sharp & Dohme Corp. (en adelante PAREXEL), a realizar el Ensayo Clínico denominado: "Ensayo clínico de fase III, de dos partes, aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, para evaluar la eficacia y la tolerabilidad relativas de dos dosis de MK 0663/etoricoxib en pacientes con artritis reumatoide", código del Protocolo: 107-00, versión final de 18 de junio de 2010 con sub-estudio farmacogenético, todo ello en los términos de la Disposición A.N.M.A.T. N° 6677/10 (Régimen de Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica).

Que el patrocinante comunicó a esta Administración Nacional el desvío del protocolo mencionado precedentemente en el centro Instituto Médico Cer, ubicado en la calle Vicente López 1441 de la localidad de Quilmes, provincia de Buenos Aires, cuyo investigador principal (IP) es el Doctor Benito Jorge Velasco.



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

DISPOSICIÓN N° 0176

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. 20/28.

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. 98/242 y fs. 244/311, respectivamente.

Que finalmente, la Dirección actuante realizó el Informe Técnico Final, cuyas constancias lucen a fs. 374/406, 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 además se sugirieron medidas para adoptar, en los términos de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que en la inspección se efectuaron diferentes hallazgos algunos de los cuales se reproducen en este acto para mayor precisión: "...Deficiencia en la disponibilidad de los documentos esenciales del estudio (Sección C. punto 12 de la Disposición ANMAT N° 6677/10); realización de procedimiento del protocolo sin firma previa del CI sujeto 08 (Sección C, punto 5.1.1 y 5.2.2 de la Disposición ANMAT N° 6677/10); deficiencia en el proceso de la obtención y/o documentación del consentimiento informado, sujetos 02, 07 y 08 (Sección C, punto 5.2.6 de la Disposición ANMAT N° 6677/10); deficiencia del



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

DISPOSICIÓN N° 0176

patrocinador en el monitoreo (Sección C, punto 3.8 de la Disposición ANMAT N° 6677/10).

Que asimismo, se advirtió la falta de registro y firma del sujeto en la historia clínica de la comunicación de nueva información de seguridad a los participantes 01, 03, 04, 06, 07, 09, 10, observándose la falta de firma por parte de los sujetos de la comunicación de seguridad brindada 02, 05 y 08 en transgresión a la Sección C, punto 5.2.8 y 10.2 de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que así también se verificó la falta de evaluación y registro en la evolución de HC (Historia Clínica) del cumplimiento de los criterios de inclusión infringiendo presuntamente a la Sección C, punto 2.5, 11.2, 11.3 y 13.5 de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que se observaron sujetos mal incluidos de acuerdo con el criterio de exclusión 7 en el sujeto 08 "...el paciente presenta hipertensión...140/90" y con el criterio de inclusión 11 "el paciente presenta antecedentes..." en el sujeto 07, lo que constituye un incumplimiento a la Sección C punto 2.5. de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que se advirtieron sujetos mal incluidos, criterio de exclusión 19 "el paciente presenta una insuficiencia hepática..." sujetos 02, 08 y 07 incumplimiento a la Sección C punto 2.5 de la Disposición ANMAT N° 6677/10, por consiguiente, se detectó deficiencia del patrocinador en el monitoreo Sección C, punto 3.4, 3.8 y 13.5 (n) de la Disposición ANMAT N° 6677/10.



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

DISPOSICIÓN N° 0176

Que también se observó la evaluación tardía de los resultados de laboratorio, falta de consignación de la tensión arterial en la HC, datos volcados en el FRCI (Formulario de Registro Clínico Individual) que no constan en documentos fuentes en el sujeto 02, lo que constituye una presunta infracción a la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 11.2 y 11.3.

Que se detectó la falta de evaluación de EA (Evento Adverso), falta de seguimiento telefónico de acuerdo al protocolo en los sujetos 02 y 08 presumiblemente infringiendo la Sección C, punto 2.5 de la Disposición ANMAT N° 6677/10 deficiencia del patrocinador en el monitoreo, Sección C, punto 13.5 (b) de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que se verificó que existen datos volcados en el FRCI que no constan en documentos fuente en el sujeto 07 y 08 lo que implica una deficiencia del patrocinador en el monitoreo de acuerdo con la Sección C, punto 13.5 (o) y 11.2, 11.3 de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que también se advirtió la participación de personal no delegado en el control de temperatura y recepción de la droga lo que implica una transgresión a la Sección C, punto 2.4, 8.3.6 y 8.3.8 de la Disposición ANMAT N° 6677/10, y en una deficiencia del Patrocinador en el monitoreo Sección C, punto 13.5 (j), (m) de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que asimismo se observó demora en la activación de IVRS (Interactive Voice Response System) lo que constituye un incumplimiento a la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 13.5 (h) (j).



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

DISPOSICIÓN N° 0176

Que se verificó la falta de consignación de número de lote/serie de medicación en la HC de los sujetos 07, 08, 012 (Sección C, punto 8.3.7, 11.2 y 11.3, Disposición ANMAT N° 6677/10), lo que constituye una deficiencia del patrocinador en el monitoreo transgrediendo la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 13.5 (h), (j).

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 N° 6677/10 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 DERM recomienda instruir sumario al Patrocinador y al IP por incumplimiento a la normativa señalada precedentemente.

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 N° 6677/10, la DERM indicó como acciones oficiales: a) la



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

DISPOSICIÓN N° 0176

suscripción por parte del IP de una carta compromiso con esta ANMAT para su participación en futuros ensayos clínicos y b) la imposición al patrocinador de la vigilancia del estudio a través de un plan de monitoreo.

Que con posterioridad fueron notificados del Informe Final tanto el Investigador Principal, Dr. Benito Jorge Velasco Zamora, como el patrocinador, Parexel International S.A..

Que como consecuencia de ello, el IP, realiza una presentación bajo el título: "Contesta Traslado Informe Técnico Final. Solicita Reconsideración, Reevaluación y Levantamiento Indicación de Acción Oficial", al respecto la DERM concluye, luego de evaluada la referida presentación, ratificando los hallazgos descriptos precedentemente.

Que el informe técnico final fue notificado tanto al investigador como al patrocinante, a cuyo respecto cabe señalar que sobre cuestiones técnicas la Procuración del Tesoro de la Nación tiene dicho que: "Los informes técnicos merecen plena fe, siempre que sean suficientemente serios, precisos y razonables y no adolezcan de arbitrariedad aparente y no aparezcan elementos de juicio que destruyan su valor" (conf. Dict. 207; 343; 252; 349; 253; 167). Dict. N° 323/12, 7 de noviembre de 2012. Expte. N° S04:0032347/12. Ministerio de Economía y Finanzas Públicas. (Dictámenes 283: 148).

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



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

DISPOSICIÓN N° 0 1 7 6

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101/15.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Instrúyase sumario a PAREXEL INTERNATIONAL S.A., en representación de Merck Sharp & Dohme Corp., en su calidad de Patrocinador en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición A.N.M.A.T. N° 7027/11, por presunto incumplimiento a la Sección C, puntos 3.4, 3.8, 5.1.1, 5.2.2, 5.2.6, 5.2.8, 8.3.1, 8.3.4, 8.3.7, 8.3.8, 10.2, 11.2, 11.3, 12, apartados b, j, h, m y n del punto 13.5 de la Disposición ANMAT N° 6677/10, por los fundamentos expuestos en el considerando de la presente.

ARTICULO 2º - Instrúyase sumario al Dr. Benito Jorge Velasco en su calidad de Investigador Principal (IP) del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 7027/11, por presunto incumplimiento a la Sección C, puntos 2.4, 2.5, 5.1.1, 5.2.2, 5.2.6, 5.2.8, 8.3.1, 8.3.4, 8.3.6, 8.3.7, 8.3.8, 10.2, 11.2, 11.3, 12 de la Disposición ANMAT N° 6677/10, por los fundamentos expuestos en el considerando de la presente.

ARTÍCULO 3º.- Comuníquese a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos la vigilancia del estudio impuesta al patrocinador PAREXEL INTERNATIONAL S.A. según constancias de fs. 406 de las actuaciones



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

DISPOSICIÓN N° 0176

referidas en el Visto, conforme los fundamentos expuestos en el Considerando de la presente.

ARTICULO 4º.- Establécese que la participación del Doctor BENITO JORGE VELASCO como investigador en futuros estudios clínicos estará supeditada a la suscripción de una carta compromiso cuyo contenido y alcance será determinado para cada caso por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos de esta Administración en los términos de la Disposición ANMAT N° 690/05.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Por Mesa de Entradas notifíquese a los interesados, haciéndoles entrega de una copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Faltas Sanitarias de la Dirección General de Asuntos Jurídicos para la continuación del trámite.

Expediente N° 1-47-12425-13-1

DISPOSICIÓN N° 0176

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.