



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-19897-13-7

VISTO el Expediente N° 1-47-19897-13-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y ;

CONSIDERANDO:

Que mediante la Disposición ANMAT N° 7145/11 se autorizó a la firma ACTIVA CRO SOCIEDAD ANÓNIMA en representación de Daiichi Sankyo Pharma Development, a realizar el ensayo clínico denominado “Estudio randomizado, controlado con placebo, doble ciego, Fase 1b/2 de U3-1287 (AMG 888) combinado con Trastuzumab más Paclitaxel en cáncer de mama metastásico (CMM) de reciente diagnóstico HER2 positivo” en los términos de la Disposición A.N.M.A.T. N° 6677/10.

Que en el marco de una inspección llevada a cabo por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM-INAME) en el Hospital Británico (uno de los centros sito en la ciudad Autónoma de Buenos Aires donde se llevaba a cabo el ensayo), cuyo Investigador Principal (IP) es el Dr. Ernesto Korbenfeld se advirtieron hallazgos que podrían implicar incumplimientos a las Buenas Prácticas Clínicas, tal como surge del Acta de Inspecciones obrante a fojas 5/14.

Que de la aludida Acta de Inspección surgieron algunas observaciones, las cuales fueron notificadas al patrocinador y al investigador principal, y dieron lugar a la suspensión del enrolamiento de sujetos en ese centro, como medida preventiva.

Que finalmente, el área técnica realizó el Informe Técnico Final, cuyas constancias lucen a fs. 119/143, informando que se detectaron irregularidades que representan incumplimientos a la normativa vigente en la materia; se destaca que el IP y el Patrocinador fueron notificados del mencionado informe técnico final, conforme surge de fojas 145 vta.

Que en este sentido, uno de los hallazgos fue que no se encontraron archivados en el centro los siguientes documentos: copia de la disposición ANMAT de autorización del estudio, copia del Régimen BPC-EFC ANMAT (Disposición N° 6677/10), la versión vigente de la Declaración de Helsinki, la nota de ANMAT de aprobación de la enmienda al protocolo versión 5.0, 24 Jul 2012 , la nota de aprobación ANMAT del consentimiento informado Dr. Korbenfeld V6.1 05 nov 12, CV del responsable del laboratorio local, la matrícula de la Sub Investigadora Vanni María Yoana, documentación del entrenamiento en BPC del

personal del estudio Yesica Bartolomeo, Karina Robledo y Juan, Carlos Espina, documentación del entrenamiento en el protocolo de Yesica Bartolomeo, Chávez Laura, Karina Robledo, Medina Raul, Calderon María José, Pereyra Jorgelina y Juan Carlos Espina, y las notificaciones de RAMSI de otros centros e informes periódicos al CEI; todo ello incumpliendo lo establecido en la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, Punto 12.1.1 y 12.3.

Que otro hallazgo fue la falta de firma de la carta compromiso a cumplir con el protocolo, la Declaración de Helsinki y el régimen de BPC- EFC de ANMAT, por parte de personal del estudio, infringiendo lo establecido en la Disposición ANMAT N 6677/10, Sección C, Punto 12.3.1, apartado n).

Que asimismo, se observó la utilización de un Consentimiento Informado (CI) que aún no se encontraba aprobado por esta ANMAT (Consentimiento informado Dr. Korbenfeld V6.1 05 nov 12), en contravención de lo establecido en la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 5.2.1.

Que se advirtieron fallas en el monitoreo con relación a la detección de hallazgos relevantes en los documentos esenciales, incumpliendo la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, Puntos 3.8 y 13.1

Que en dos oportunidades, se omitió indicar en la historia clínica la hora de firma del CI, con relación al sujeto identificado como MS/001, incumpliendo la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, puntos 5.2.6.

Que con relación al sujeto identificado como MS/2001, se advirtió la falta de cumplimiento de algunos procedimientos previstos en el protocolo del estudio (por ejemplo la realización de ecocardiogramas en los ciclos 3 y 9) y el ecocardiograma correspondiente al ciclo 8 al momento de la inspección no se encontraba cargado en el Formulario de Datos Clínicos, incumpléndose la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 2.5 y 3.8 Y 11.1.

Que se detectaron fallas en el monitoreo y verificación de la recepción de la medicación del estudio, encontrándose remitos de medicación recibida incompletos (e incluso faltante del remito correspondiente a 1 ampolla del lote N3531B03 y 1 ampolla del lote N3573B02), incumpléndose la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 8.3.1 y 13.

Que en la Historia Clínica en los ciclos 7, 8, 9 y 10 no consta número de lote de infusión del producto utilizado en el ensayo, infringiéndose la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C, punto 8.3.7 y 11.1.

Que el patrocinador detectó un desvío de temperatura en la planilla del freezer, en donde se encontraba almacenado el producto de estudio, sin poder acreditar qué acciones correctivas o preventivas se tomaron al respecto, incumpléndose la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 3.8 y 8.1.1.

Que en la inspección se advirtieron fallas en el monitoreo de las planillas de temperatura y las condiciones de almacenamiento de los productos, incumpléndose la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, Punto 13.

Que asimismo, se detectaron en los remitos planillas de contabilidad e historias clínicas con algunos lotes correspondientes a envases del producto "Herceptín 440 mg" utilizado en el ensayo clínico, de los cuales se desconocía su procedencia y seguridad (Lotes N3531B03, N3573B02, N3574B02, N3561B02), infringiéndose la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, Punto 8.3.1.

Que como consecuencia de ello, y considerando que se había creado un riesgo a la seguridad de los sujetos, de conformidad con las facultades establecidas en los puntos 12.2, 12.3 y 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) con relación al IP, la suscripción de carta compromiso con la Administración para futuros ensayos clínicos y la obligación de redactar un procedimiento para el manejo de la medicación en el centro de investigación (recepción, almacenamiento, contabilidad, registros, devolución/ destrucción), describiendo qué mejora se había implementado en el procedimiento para alertar/detectar excursiones de

temperatura del freezer/ heladera, el cual ha sido presentado a fs. 159/162; y b) con relación al patrocinador la instrucción de un sumario administrativo por los incumplimientos descriptos, la intensificación de la vigilancia de este estudio y de futuros estudios, mediante su monitorización y la presentación de un informe periódico anual del estudio a esta ANMAT en forma anticipada, lo que ha sido presentado a fs. 147/149 y 151/156.

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, 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 mediante Disposición ANMAT N° 7614/15 se ordenó instruir sumario a la firma ACTIVA CRO S.A. en su calidad de patrocinante del ensayo clínico autorizado por la Disposición ANMAT N° 7145/11, por haber presuntamente infringido los puntos 2.5, 3.8, 5.2.1, 5.2.6, 8.1.1, 8.3.1, 8.3.7, 11.1, 12.1.1, 12.3, 12.3.1 apartado n), 13 y 13.1 de la Sección C de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que corrido el traslado de estilo, la firma ACTIVA CRO S.A. presentó su descargo a fojas 186/194.

Que a fojas 196 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos realizó el análisis de las presentaciones efectuadas por los sumariados.

Que en su descargo, ACTIVA CRO S.A. solicitó la acumulación de las actuaciones con las que tramitan por expediente 1-47-19895-13-1, por las cuales se le imputan faltas similares en el marco del mismo ensayo clínico desarrollado en otro centro médico, invocando el principio de non bis in idem.

Que para finalizar, la sumariada hizo un análisis de las facultades sancionatorias de la ANMAT y estimó que en su caso correspondería un aplicar un apercibimiento.

Que de lo actuado, surge que ACTIVA CRO S.A. en su calidad de patrocinante del ensayo clínico autorizado por la Disposición ANMAT N° 7145/11, infringió los puntos 2.5, 3.8, 5.2.1, 5.2.6, 8.1.1, 8.3.1, 8.3.7, 11.1, 12.1.1, 12.3, 12.3.1 apartado n), 13 y 13.1 de la Sección C de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que el descargo presentado por la firma sumariada no contuvo defensa alguna de las imputaciones realizadas y sólo se limitó a cuestiones de procedimiento.

Que el principio non bis in idem, consiste en la prohibición de que un mismo hecho resulte sancionado más de una vez, es decir, supone que no se imponga duplicidad de sanciones en los casos en que se desprenda identidad de sujeto y hecho.

Que en el presente caso, si bien hay una identidad de sujeto en los expedientes N° 1-47-19895-13-1 y N° 1-47-19897-13-7, no existe identidad de hechos investigados, ya que son diferentes cuestiones suscitadas en dos centros independientes, por lo que el principio señalado no debe ser aplicado.

Que se comprobó que se utilizó un consentimiento informado que aún no se encontraba aprobado por esta ANMAT, infringiendo de tal manera lo establecido en la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 5.2.1. que establece que “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. La sección de información deberá contener todos los elementos detallados en la Sección B.5.1”.

Que por otra parte, de las irregularidades observadas se desprende que no se siguieron los lineamientos estipulados, toda vez que se verificó un desvío en la temperatura del freezer, en donde se encontraba almacenado el producto en el estudio, incumpliendo en consecuencia la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 3.8 y 8.1.1 en tanto dispone que “El patrocinador debe asegurar que todos los productos en investigación sean fabricados según BPF, si correspondiese, y envasados de manera segura para prevenir su contaminación o deterioro durante el transporte y almacenaje”.

Que finalmente, se concluye que cabe responsabilidad a la firma 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 generados sean confiables.

Que a los efectos de la graduación de la pena se han tenido en cuenta los hechos investigados por los cuales la firma infringió normas de Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica, cuyos fundamentos son estándares éticos y científicos internacionalmente aceptados que establecen parámetros para el diseño, conducción, registro y reporte de los estudios que involucren la participación de seres humanos, cuyo cumplimiento asegura que los derechos, bienestar, seguridad y dignidad de las personas que participan en ellos se hallan protegidos y son respetados.

Que teniendo en cuenta el riesgo que deriva en la salud de la población, entendiendo este como la proximidad o contingencia de un posible daño, es que se ha graduado la sanción impuesta en las presentes actuaciones.

Que asimismo, a los fines de la graduación de la pena, resulta importante destacar que el bien jurídico tutelado es la salud pública y que, dado su potencial nocividad para la salud humana, no es necesario que efectivamente se produzca un menoscabo a la salud pública para que se configure la infracción bajo estudio. (“MENON, Jorge Nestor (Droguería Menon) y otra s/ Infracción Ley 16.463”, Juzgado Federal de Campana CPE 42/2015, sentencia de fecha 16/12/2015).

Que asimismo, con respecto a la sanción aplicada, su determinación y graduación es resorte primario de la autoridad administrativa. (Conf. Sala V in re: “Musso, Walter c/ Prefectura Naval Argentina” sentencia del 27/05/97).

Que es así que en ejercicio del poder de policía sanitario que ostenta esta Administración, de sus facultades privativas y discrecionales, a los fines de tomar decisiones precisas y correctoras tendientes a evitar que se produzcan perjuicios en la salud de la población, actuando dentro del marco de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 341/92 por medio del cual se confiere a este organismo la autorización para la aplicación de multas y la fijación de sus montos, se ha determinado la sanción que por el presente se impone.

Que en razón de lo expuesto, las constancias de la causa permiten corroborar los hechos que han dado origen al presente, debiendo haber cumplido la sumariada con la normativa, en forma previa y en todo momento, como así también que la conducta reprochada se encontraba prohibida por la normativa referida ut-supra, y que no ha existido una causal de justificación que encuentre amparo legal para excusar a aquella por su obrar antinormativo, resultando su conducta antijurídica, máxime si se tiene en cuenta que es deber del responsable de la firma conocer y respetar la normativa que rige la actividad que desarrolla.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del INAME, 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 1º.- Impónese a la firma ACTIVA CRO S.A., con domicilio constituido en la Av. Santa Fe N° 1592, piso 3 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, una multa de PESOS CIENTO CINCUENTA MIL (\$ 150.000) por haber infringido los puntos 2.5, 3.8, 5.2.1, 5.2.6, 8.1.1, 8.3.1, 8.3.7, 11.1, 12.1.1, 12.3, 12.3.1 apartado n), 13 y 13.1 de la Sección C de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

ARTÍCULO 2º.- Hágase saber al sumariado que podrá interponer recurso de apelación por ante esta Administración, con expresión concreta de agravios y dentro de los 3 (tres) días hábiles de notificado el acto administrativo (conforme artículo 21º 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 3º.- Anótese la sanción en la Dirección de Gestión de Información Técnica.

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 Administración, para su registración contable.

ARTÍCULO 6º.- 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, Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del INAME y a la Dirección General de Asuntos Jurídicos.

EXPEDIENTE N° 1-47-19897-13-7