



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-19895-13-1

VISTO el Expediente N° 1-47-19895-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por 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/II 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 ANMAT N° 6677/10 (Régimen de Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica).

Que en el marco de una inspección llevada a cabo por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM-INAME) en el Sanatorio de la Providencia (uno de los centros con sede en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires donde se llevaba a cabo el ensayo), cuyo Investigador Principal era el Dr. Guillermo Lerzo se advirtieron hallazgos que podrían implicar incumplimientos a las Buenas Prácticas Clínicas.

Que del acta de inspección surgen 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.

Que uno de los hallazgos relacionados con el archivo de documentación, fue que no se constaba la firma de la carta compromiso de cumplir con el protocolo, la Declaración de Helsinki y el Régimen de Buenas Prácticas Clínicas (normativa vigente) por parte del investigador y su equipo y tampoco se encontraron archivados CV y constancias de entrenamiento correspondiente a personal del estudio, ni notificaciones de RAMSI de otros centros al Comité de Ética, incumpliendo de tal manera la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 12.1.1 y 12.3.

Que asimismo se detectaron fallas en el monitoreo y verificación de la recepción de la medicación para ser utilizada en el ensayo, encontrándose remitos incompletos, incumpléndose la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 8.3.1 y 13.

Que otro de los hallazgos fue que las planillas de dispensación de medicación individual para los pacientes 2010, 2011, 2012 y 2013 no se encontraban completas, incumpléndose de tal manera lo establecido en la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección c, punto 8.3.1. y 11.1.

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, infringiéndose la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 8.3.1..

Que como consecuencia de los hallazgos detectados y considerando que se ha creado un riesgo a la seguridad de los sujetos del estudio, de conformidad con las facultades establecidas en los puntos 12.2, 12.3 y 12.4 de la Sección D de la Disposición N° 6677/10 la DERM estimó procedente adoptar las siguientes acciones oficiales: a) con relación al IP, la suscripción de carta compromiso con esta Administración Nacional 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 la mejora en el procedimiento relacionado a la documentación del circuito de la medicación en la historia clínica y hojas de infusión, el cual ha sido presentado a fs. 230/233; y b) con relación al patrocinador se inicie la instrucción del sumario sanitario por los incumplimientos descriptos, la intensificación de la vigilancia del estudio y de futuros estudios, mediante la monitorización y la presentación de un informe periódico anual del estudio a esta ANMAT en forma anticipada, lo que ha sido presentado a fs. 234/242 y 246/248.

Que por Disposición ANMAT N° 7612/15, se ordenó la instrucción de un sumario a la firma ACTIVA CRO S.A. en representación de Daiichi Sankyo Pharma Development, en su calidad de patrocinador en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 7145/11, por presunto incumplimiento a la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, puntos 8.3, 8.3.1, 8.3.7, 11.1, 12.1.1 y 12.3 y 13.

Que a fs. 269/272, la firma ACTIVA CRO S.A. realizó una primera presentación, en la cual analiza las facultades de esta Administración Nacional para establecer sanciones por infracción a la normativa vigente, diciendo que no es discrecional, sino que se encuentra reglada por la Ley N° 16.463, por el Decreto N° 341/92, por la Disposición ANMAT N° 6677/10 y por la Disposición ANMAT N° 1710/08.

Que luego, la firma ACTIVA CRO S.A. realizó una segunda presentación (fs. 276/282) donde señaló que en el expediente no existe ninguna constancia y/o certificación de la ANMAT y/o de cualquier otra autoridad de referencia en medicamentos que permita tener por demostrada o de la que resulte evidente que una o más de las unidades de HERCEPTIN 440 mg y/o de Trastuzumab, halladas en el Centro Sanatorio de la Providencia, carecería de las condiciones de eficacia, seguridad y calidad necesarias para ser administradas en humanos.

Que aclaró en su descargo que Daiichi Sankyo cuenta con información que permite asegurar que los pacientes enrolados en el Centro Sanatorio de la Providencia no han evidenciado estudios que puedan conectarse con ineficacia y/o falta de seguridad del producto, y que, de hecho, basándose en el análisis de los resultados clínicos obtenidos de los pacientes tratados en todos los centros en el ensayo clínico, no hay indicios de que el Herceptin utilizado en el estudio haya sido inseguro o ineficaz.

Que entendió que varios de los sub ítems del punto 8.3 no fueron objeto de determinación de incumplimiento y no deberían ser considerados como incumplidos porque la imputación de incumplimiento se formuló de forma genérica.

Que argumentó en su defensa que el ítem 8.3.1 es el que describe las responsabilidades por manejo del producto en investigación que se asigna al Patrocinante y al Investigador Principal.

Que la sumariada destacó el desdoblamiento de responsabilidades ínsito en el ítem 8.3, del que deviene para el patrocinador la obligación de actuar en dos planos diferentes de la teoría de la responsabilidad, por lo que resultaría responsable directo y único por el manejo del producto antes de su ingreso al Centro de

Investigación y luego del egreso del Centro de Investigación y comparte solidariamente la responsabilidad con el investigador principal en el manejo del producto dentro del centro de investigación.

Que en ese sentido, arguyó que a tenor del desdoblamiento de responsabilidades que expresó el propio ítem 8.3 de la norma aplicada, Daiichi Sankyo no puede ser imputado del incumplimiento referido, en relación al manejo del producto en investigación dentro del Centro, si esa imputación no se hace extensiva al Dr. Guillermo Lerzo, en su condición de Investigador Principal y responsable directo por el manejo del producto.

Que aclaró en su escrito que el contrato de locación de servicios que vincula a Daiichi Sankyo con Activa Cro le impone determinadas obligaciones propias de la representación de la figura del patrocinante del protocolo, y excluye cualquier tipo de obligación y/o servicio vinculado con la provisión de Herceptin 440Mg y Trastuzumab a los centros, ya que esta tarea fue delegada en forma exclusiva y total a SLACOM.

Que indicó que la empresa solventó la compra de medicamentos utilizados en los centros de la Argentina, donde el protocolo fue ejecutado, aprobando las facturas que SLACOM fue presentándole, siendo que la provisión de Herceptin 440MG estuvo a cargo de una droguería habilitada por la Autoridad Sanitaria que adquirió unidades del medicamento en el mercado local, sujeto a una fiscalización constante por parte de la Autoridad Sanitaria.

Que sostuvo que son compradores de buena fe y que por lo tanto no pueden ser acusados de haber sido negligentes en el manejo de la medicación del estudio.

Que manifestó que no hay duda de que se han provisto unidades originales de Herceptin 440 Mg que fueron identificadas por su número de lote y fecha de vencimiento y sobre las que no pesan interdicción de comercialización.

Que afirmó que en la inspección se cuestionó la omisión de algunas formalidades en el registro del uso de la mediación dentro del Sanatorio de la Providencia por parte de los operadores de la farmacia, reconoció como cierto también que según consta a fojas 220 el investigador Principal, Dr. Guillermo Lerzo, se limitó a reconocer la desaparición de 5 cajas Herceptin 440 Mg. declarando que fueron enviadas a destrucción por error y que el personal fue reentrenado para no volver a incurrir en el mismo error; todo lo cual generó la indicación de acción oficial para el Dr. Lerzo y la firma de un acta compromiso para próximos ensayos y la redacción de un procedimiento para el manejo de medicación en el centro de investigación.

Que por último, indicó nuevamente que se relevó en cada una de las visitas las deficiencias en que incurría el Centro en el manejo de la medicación, situación que generó los reentrenamientos del caso y aun así, no pudo lograr hacer que la farmacia del centro cesara en la aplicación de un proceso de manejo de drogas oncológicas que es habitual en ese Centro, pero no se aviene a las buenas prácticas de investigación clínica.

Que a fs. 285, obra la evaluación del descargo efectuada por la DERM, donde se informa que en lo que hace el punto genérico relacionado a la provisión y manejo del producto en investigación (Disposición ANMAT N° 6677/10 sección C, punto 8.3 provisión y manejo), se puede advertir que el patrocinante reconoció en su repuesta incumplimientos que afectaron el manejo de la medicación durante el estudio.

Que de lo actuado surge que se advirtieron irregularidades que fueron descriptas en el informe final y no fueron desvirtuadas en el descargo presentado por el sumariado.

Que respecto a lo aducido por ACTIVA CRO S.A. acerca de que es representante de la firma DAIICHI SANKYO PHARMA DEVELOPMENT la Dirección de Faltas Sanitarias señaló que en la Sección 3, punto 3.11 de la Disposición ANMAT N° 6677/10 se establece que cuando el patrocinador sea una firma extranjera y delegue la conducción y realización del estudio en el país en una OIC (Organización de Investigación por Contrato), esta quedará sujeta a la presente normativa en su calidad de patrocinador del estudio, asumiendo todas las responsabilidades que correspondan a la materia administrativa, contravencional y civil, por lo tanto, la norma es clara al establecer la responsabilidad que le cabe a la firma

en su calidad de PATROCINADOR.

Que en relación al manejo del producto HERCEPTIN 440 mg y/o TRASTUZUMAB, la Dirección de Faltas Sanitarias indicó que el patrocinador es responsable de comunicar a esta ANMAT las RAMSI y otra información de seguridad de un producto en investigación en un plazo de 10 días hábiles administrativos a partir de haberse notificado de ellas y de presentar oportunamente los informes del estudio.

Que es importante señalar que el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Investigación tiene como objetivo que el ensayo clínico tenga un buen inicio y desarrollo de la investigación.

Que los ensayos clínicos se realizan con la intención de obtener pruebas referentes a la eficacia y seguridad de productos y que los datos de control de calidad respalden sus resultados.

Que ACTIV CRO S.A. debió asegurar que los estudios hayan sido conducidos y que los datos hayan sido generados, documentados (registrados) y reportados en un todo de acuerdo con el protocolo.

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 en relación a lo expuesto, la Corte Suprema de Justicia de la Nación 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 de c/ Estado Nacional (Ministerio de Salud y Acción Social”).

Que finalmente vale expresar que la Disposición ANMAT N° 6677/10, es una norma inspirada en diversos instrumentos internacionales como el Código de Nüremberg de 1947, la Declaración de Helsinki de 1964 con sus respectivas actualizaciones y la Conferencia Internacional de Armonización (CIARM) sobre Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso en Humanos de 1996, y orientados a regular pautas éticas o de procedimiento y fiscalización con respecto a los estudios relacionados al desarrollo en la medicina humana, y tiene por finalidad no sólo asegurar una correcta instrumentación de los datos colectados durante dichos estudios, sino, y por sobre todo, garantizar la dignidad de las personas, el bienestar, la integridad física y mental de quienes participan en la investigación médica, teniendo como norte un beneficio tanto para éstos como para el resto de la sociedad en su conjunto; es por ello que la vigilancia del estricto cumplimiento de las normas es una tarea primordial del Estado, ya que éste debe velar por la salud tanto de los sujetos que intervienen en los ensayos, asegurando que se cumplan las pautas éticas y se respeten los protocolos, como del resto de los futuros potenciales usuarios de la terapia en investigación, verificando la fidelidad de la información recabada y su posterior publicación.

Que en cuanto a la magnitud de la sanción a aplicar, la Dirección de Faltas Sanitarias señaló que el grado de sanción a aplicar será evaluado en base a las disposiciones de la norma citada y 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 los mismos se hallan protegidos y son respetados.

Que corresponde señalar que “...cuando se trata de cuestiones que hacen a la salud de las personas, el procedimiento encaminado para realizar las prácticas no debe adolecer de la menor sombra de deficiencia, puesto que aún cuando se halle maculado de irregularidades formales, las mismas adquieren relevancia, en la medida en que pueden terminar con directa incidencia en los seres humanos: la repercusión en la salud

de los mismos no puede ser apreciada sólo en función de efectos inmediatos, puesto que es sabido que determinadas secuelas, sólo son posibles de ser corroboradas en el futuro...” (GLAXOSMITRHKLINE ARGENTINA S.A. –ABATE HECTOR, TREGNAGHI MIGUEL S/ INFRACCIÓN LEY 16.463, Juzgado Nacional en lo Penal Económico N° 2, Expediente N° 2626/11).

Que por último, corresponde señalar que se evidencia que el monitoreo fue deficiente, al no haber advertido irregularidades en los registros del manejo de los productos como lo exige la normativa vigente, como así también en la revisión y control fundamental para que los datos relevados sean confiables, de acuerdo con el protocolo y con la Disposición ANMAT N° 6677/10.

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 virtud de lo dispuesto por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Impónese a la firma ACTIVA CRO S.A., con domicilio constituido en la Av. Santa Fe 1592, piso 3° Ciudad de Buenos Aires, una multa de PESOS DOSCIENTOS MIL (\$ 200.000) por haber infringido los 8.3, 8.3.1, 8.3.7, 11.1, 12.1.1, 12.3 y 13 de la Sección C de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

ARTÍCULO 2°.- Hágase saber al sumariado que podrá interponer recurso de apelación, con expresión concreta de agravios y dentro de los 3 (tres) días hábiles de habersele 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°.- Comuníquese a la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud.

ARTÍCULO 4°.- Anótese la sanción en la Dirección de Gestión de Información Técnica.

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 al interesado al domicilio mencionado haciéndole entrega de la presente disposición; dése a la Dirección de Gestión de Información Técnica, a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos y a la Dirección General de Asuntos Jurídicos a sus efectos.

EXPEDIENTE N° 1-47-19895-13-1

