



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

DISPOSICIÓN N° 9136

BUENOS AIRES, 31 JUL. 2017

VISTO el expediente N° 1-47-12984-16-8 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Disposición A.N.M.A.T. N° 7029/08 se autorizó a la firma KENDLE ARGENTINA S.R.L. (hoy INC RESEARCH CRO ARGENTINA S.R.L.), a realizar el Ensayo Clínico denominado: *Estudio con un Antagonista de los Receptores de la Endotelina en Hipertensión Arterial Pulmonar para Mejorar el Resultado Clínico (Abierto) (SERAPHIN-OL, por sus siglas en inglés). Estudio de etiqueta abierta, brazo único, a largo plazo, extensión del estudio SERAPHIN, para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ACT-064992 en pacientes con hipertensión arterial pulmonar sintomática, todo ello en los términos de la Disposición ANMAT N° 6677/10 (Régimen de Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica).*

Que el Comité de Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, designado por Disposición ANMAT N° 7029/08, informó a esta Administración Nacional, a fojas 1/2, que se comunicaron con la OIC (Organización de Investigación por Contrato) a fin de poner en conocimiento que se realizaron varias comunicaciones con el Investigador Principal, Dr.



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

DISPOSICIÓN N° 9136

Pablo Diez del Centro Hospital Italiano Garibaldi, de la ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe, sin obtener respuesta por parte del profesional.

Que la OIC interviniente informó al CEI que había tomado conocimiento sobre la desvinculación del IP, Dr. Diez del Centro Hospital Italiano Garibaldi y que el único paciente activo en dicho centro continuaba en seguimiento por parte de la sub-investigadora.

Que ante el citado conflicto la OIC propone, a fin de continuar con el estudio un cambio de IP en el mismo centro, sin embargo dicha propuesta no resultaba procedente por encontrarse el centro intervenido judicialmente.

Que ante la imposibilidad de ser reemplazado el IP por las razones antes expuestas, el CEI consideró que debía apartarse al paciente del protocolo, quedando el seguimiento a cargo de la sub-investigadora, toda vez que el paciente debía tener un control hepático.

Que ante esta situación, el Comité propicia continuar administrando la droga (actualmente en fase IV) hasta que la misma esté disponible por otros medios o bien hasta tanto su médico considere que no es el mejor tratamiento para el paciente.

Que con motivo de lo expuesto, la Dirección de Evaluación de Medicamentos y Registro (DERM) realizó una inspección en el “Centro Hospital Italiano Garibaldi”, ubicado en la calle Virasoro 1249, Rosario, provincia de Santa Fe, tal como surge a fojas 13/18, aclarando en dicho acto que el IP no se encontraba presente.



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

DISPOSICIÓN N°

0136

Que del Acta de Inspección OI N°2016/4626- INAME-1805 surgen observaciones, las cuales fueron notificadas al patrocinador y al investigador principal, Dr. Fabián Antonio Diez, siendo respondidas por ellos, conforme surge de las presentaciones agregadas a fojas 56/65 y fojas 125/128, respectivamente.

Que la DERM realizó el Informe Técnico Final, cuyas constancias lucen a fojas 139/150, al que se remite por constituir fundamento de la presente disposición, informando que se detectaron incumplimientos y propiciaron medidas de acción oficial en los términos de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que principalmente, los hallazgos se encuentran relacionados a la desvinculación del IP del estudio clínico y un deficiente control por parte del patrocinador, generándose así incumplimientos a la normativa vigente, reproduciéndose dichos hallazgos en este acto para mayor precisión.

Que durante la inspección el IP no se apersonó en el Centro de Investigación, pese a las notificaciones previas realizadas por los inspectores actuantes, incumpliendo así la Sección C punto 2 y 2.8 de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que se advirtió que el investigador principal no firmó la carta de compromiso del investigador y su equipo a cumplir con el protocolo, la Declaración de Helsinki y el Régimen de BPC-EFC de la ANMAT, incumpliendo así la Sección C, punto 12, 2.5 de la Disposición ANMAT N° 6677/10.



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

**DISPOSICIÓN N° 9136**

Que en ese sentido, no se acreditó entrenamiento en BPC al personal que lleva a cabo el ensayo clínico, lo cual constituye un incumplimiento a la Sección C, punto 2.3 y 12.

Que otro de los hallazgos fue la falta de registro en la HC de la evaluación de criterios de elegibilidad del participante 11600, observándose en nota aclaratoria el registro con una demora de 11 meses, incumpliendo la Sección C, punto 11 de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que se detectó en relación al participante 11600 que el evento adverso no fue registrado en la HC ni su posible relación con la droga del estudio, en infracción a la Sección C, punto 11 de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que además se observó incompleto el retorno de la medicación del estudio en la visita del 19 febrero de 2015 del sujeto participante 11600, ya que retorna 3 frascos de los 6 dispensados el 21 de agosto de 2014, incumpliendo la Sección C, punto 8.

Que otro de los incumplimientos fue la falta de registro en la historia clínica, de que el investigador principal haya conducido el estudio en el centro de investigación desde finales de marzo de 2016, en infracción a la Sección C punto 2.1 de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que otro de los hallazgos fue el incumplimiento en la frecuencia en el monitoreo, acorde al plan de monitoreo Plan de Monitoreo (Monitoring Guidelines) versión 4, en infracción a la Sección C, punto 13.



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

**DISPOSICION N° 9136**

Que por último el patrocinante no notificó a esta Administración Nacional las irregularidades en la conducción y desarrollo del estudio en el centro Hospital Italiano Garibaldi (Sección C, punto 15.2).

Que como consecuencia de las infracciones detectadas 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 suscripción por parte del IP de una carta compromiso con esta ANMAT para su participación en futuros ensayos clínicos y b) la instrucción de sumario sanitario al IP y al Patrocinador por los incumplimientos enumerados precedentemente.

Que con posterioridad el patrocinador INC RESEARCH CRO ARGENTINA S.R.L. fue notificado del informe final conforme surge de las constancias de fojas 151 vta.

Que corresponde señalar que se ajunta a éstos obrados documentación que acredita la fusión por absorción, con fecha 27 de marzo de 2012, de la firma KENDLE ARGENTINA S.R.L. como sociedad absorbente de INC RSERCARCH ARGENTINA S.R.L. dando lugar a la creación de INC RESEARCH CRO ARGENTINA S.R.L.

Que con relación a la notificación del Investigador Principal, Dr. Fabián Antonio Diez, cabe señalar que a foja 151 la DERM informa que no podrá realizarse la citada notificación por no desempeñarse más en el Centro Hospital Italiano Garibaldi y por no haber constituido domicilio.



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

DISPOSICION N 9136

Que en cuanto a la responsabilidad del patrocinador por 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 el Régimen" y 3.8: "El patrocinador debe implementar y mantener un proceso de control y garantía de calidad de todas las etapas del estudio basado en procedimientos operativos estandarizados (POE), con el objetivo de asegurar que el mismo conduce y documenta según el protocolo y la presente normativa, y que los datos se procesan correctamente y son confiables".

Que la Dirección de Evaluación y Registro 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Instrúyase sumario a la firma INC RESEARCH CRO ARGENTINA  
S.R.L., en su calidad de Patrocinador en el marco del ensayo clínico autorizado



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

DISPOSICION N

9136

por Disposición ANMAT N° 7029/08, por incumplimiento a la Sección C puntos 2.3, 2.5, 2.8, 11, 12, 13 y 15.2 de la Disposición ANMAT N° 6677/10, por los fundamentos expuestos en el considerando de la presente.

ARTICULO 2º - Instrúyase sumario al Dr. Fernando Antonio Diez en su calidad de Investigador Principal (IP) del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 7029/08, por presunto incumplimiento a la Sección C, puntos 2.3, 2.8, 8, 11 y 12 de la Disposición ANMAT N° 6677/10, por los fundamentos expuestos en el considerando de la presente.

ARTICULO 3º.- Establécese que la participación del Doctor FABIÁN ANTONIO DIEZ, 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 de Medicamentos de esta Administración Nacional.

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

Expediente N° 1-47-0000-12984-16-8.

DISPOSICIÓN N°

9136

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