



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-18080-08-3

VISTO el Expediente N° 1-47-18080-08-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que se inician las actuaciones referidas en el VISTO con motivo del informe de avances presentado por el patrocinador principal a esta Administración Nacional por el cual se notificó que en el Centro Instituto de Oncología de Rosario, cuyo Investigador Principal (IP) es el Dr. Francisco Queralt, se advirtieron hallazgos de monitoreo y plan de acción que implicaron la detección de desviaciones.

Que corresponde señalar que, mediante la Disposición ANMAT N° 5702/03 se autorizó a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. a realizar el estudio clínico denominado: “Estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado para evaluar el uso de ácido zoledrónico en la prevención de la pérdida ósea relacionada con el tratamiento oncológico en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama positivo para RE y/o RP que reciben letrozol como tratamiento adyuvante.”

Que a fojas 18/25 se agregó el Acta Parcial de Inspección y a fojas 357/385 se acompañó el Informe Técnico Final de Inspección, en el cual se describieron las irregularidades detectadas y la norma infringida en cada caso y por las cuales se inició el sumario correspondiente.

Que las irregularidades detectadas respecto del Investigador Principal se encontraban relacionadas con incumplimientos de los procesos previstos en el Protocolo aprobado y de los criterios de elegibilidad, faltas en el cumplimiento de las buenas prácticas de investigación clínica, firma de versiones de consentimientos informados sin la autorización previa del Comité de Docencia e Investigación, falta de firmas en algunas versiones de consentimiento informado e irregularidades en la administración de la medicación, entre otras.

Que en relación con la normativa infringida la DEM (hoy Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos – DERM) señaló que las observaciones realizadas constituyeron respecto del Investigador Principal presuntas infracciones a los puntos 1, 2 y 11 del apartado A) del Capítulo IV (responsabilizarse

por la realización del estudio clínico de conformidad con lo previsto en el Protocolo autorizado, respetar las Buenas Prácticas de Investigación Clínica y mantener bajo custodia la totalidad del material utilizado en el estudio y ser responsable de su uso); punto 4 del Capítulo IX (contar con la autorización del Comité de Docencia e Investigación del centro donde se realiza el estudio) y punto 2 del Capítulo XI (requisitos respecto de los consentimientos informados) de la Disposición ANMAT N° 5330/97, reemplazada actualmente por Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que respecto del patrocinador se advirtieron irregularidades tales como la falta de control que permitiera garantizar las condiciones de conservación adecuada en el centro y falta de control de los registros, falta de cumplimiento de normativa referida a las buenas prácticas de manufactura de los productos utilizados, incumpliendo lo previsto en los puntos 5 y 6 del apartado B) del Capítulo IV de la Disposición ANMAT N° 5330/97 (asegurar la vigilancia y monitoreo del ensayo y asegurar el cumplimiento en tiempo y forma de las comunicaciones periódicas y finales).

Que por Disposición ANMAT N° 7769/11 se instruyó el sumario a la firma Novartis Argentina S.A. en calidad de Patrocinador del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 5702/03 por presunto incumplimiento de los puntos 5 y 6 del apartado B) del Capítulo IV de la Disposición ANMAT N° 5330/97 reemplazada actualmente por Disposición ANMAT N° 6677/10 y al Dr. Francisco Queralt, en su calidad de Investigador Principal del Instituto de Oncología de Rosario, ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 5702/03, por presunto incumplimiento a los puntos 1, 2 y 11 del apartado A) del Capítulo IV, punto 4 del Capítulo IX y punto 2 del Capítulo XI de la Disposición ANMAT N° 5330/97, reemplazada actualmente por Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que a fojas 408/412, la apoderada de la firma Novartis Argentina S.A. presentó su descargo.

Que en el descargo el Patrocinante adujo que constatadas las desviaciones hizo una presentación comunicando a esta Administración Nacional los hallazgos e informando el plan de acción correctivo delineado para que fuese cumplido por el centro inspeccionado adoptando las medidas correctivas enumeradas a fojas 409.

Que, asimismo, el Patrocinante informó que al momento de detectarse los desvíos las pacientes incluidas en el protocolo estaban en fase de seguimiento y debían realizar visitas al centro de investigación en forma semestral para la aplicación de ácido zoledrónico y el control clínico de su enfermedad.

Que además, agregó que los pacientes se encontraban recibiendo la medicación para su enfermedad (letrozol) por vía oral en forma diaria, considerando que, si bien no se realizaron visitas formales al centro por parte del patrocinador, nunca se perdió contacto con el investigador, con quien se comunicaban a través de la vía telefónica y del correo electrónico.

Que la firma manifestó que el procedimiento sumarial es el primero que se sustancia en contra de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., por su participación en actividades relacionadas con la investigación clínica en nuestro país, además de no haber merecido previamente ninguna observación con relación al modo en el cual lleva adelante los estudios clínicos locales.

Que finalmente, resaltó el Patrocinante que no existió riesgo para las participantes del estudio como consecuencia de los desvíos constatados y remediados oportunamente.

Que a fojas 413/418 el Dr. Queralt manifestó que había dado respuesta a cada requerimiento formulado como consecuencia de las inspecciones realizadas por ANMAT al centro y resaltó que no se causó perjuicio alguno a la salud de los pacientes que se enrolaron en el ensayo clínico y que tampoco corrieron riesgos de vida los pacientes.

Que el Investigador Principal también alegó que la ocupación principal por parte del equipo de investigación fue que los pacientes tuvieran asegurada la provisión de los medicamentos del tratamiento, agregando que desde el punto de vista clínico no se podía reprochar la conducta del Investigador Principal.

Que respecto de la responsabilidad por la realización del estudio clínico en conformidad con el protocolo autorizado adujo el Dr. Queralt que respecto del paciente que padeció de intolerancia gástrica el PI y SI aceptaron como válido el cambio de calcium sandoz a calcio en receta magistral acompañado de dieta y actividad física.

Que con relación al punto 3.3.1 del protocolo en cuanto establece que el investigador se comprometa a operar un sistema completo de contabilización de medicación para registrar la entrega, observación referida a la falta de adherencia a un procedimiento estipulado por protocolo en diferentes visitas, el IP adujo que era el Patrocinante quien debía asegurar un control exhaustivo en la entrega y devolución y que nunca requirió en cada uno de los monitoreos.

Que en referencia a la omisión de registro de realización de protocolo Performance Status y con respecto a la falta de documentación fuente: mamografía y a la falta de realización de Rx en el Sujeto 002, el investigador principal en su descargo adujo que, oportunamente, reconoció que se detectaron errores en las fechas de las visitas, las cuales fueron corregidas; agregando en su descargo que el instrumento con las correcciones fueron enviadas al Patrocinante.

Que luego, el IP aclaró que en el FRCI la asignación de letrozol se realizó por única vez con la primer caja de medicación, y sólo se volvió a anotar en caso de suspensión de la toma por parte de la paciente, agregando que la paciente no realizó la radiografía en la visita correspondiente, informando dicha situación en el reporte de avance, y que no obstante ello, efectuó la senografía, la cual no se encontraba disponible en el informe, constando en la evolución “sin lesiones”; finalmente el IP afirmó que tomó las decisiones en un todo de acuerdo con las buenas prácticas.

Que respecto de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica, la falta de documentación de la notificación en el documento y la utilización de un laboratorio que no cuenta con las certificaciones de calidad pertinente, el IP sostuvo que todos los pacientes que fueron enrolados en el ensayo clínico tuvieron conocimiento del protocolo y fueron debidamente informados, ello implica que todos firmaron el Consentimiento Informado (CI), pese a que alguno lo hizo en forma tardía, y adujo que el conocimiento previo fue en forma verbal y que los pacientes son mayores de edad y que las omisiones que existieron fueron formales, agregando que fueron subsanadas.

Que luego con relación a las certificaciones de calidad el IP manifestó que en el inicio el Centro trabajó con el laboratorio Supersaxco, quien no efectivizó la entrega de los certificados de calidad pertinentes, motivo por el cual agregó que con posterioridad continuó con la tarea de laboratorio en el Laboratorio de Análisis Clínico y Bacteriológico “Quantum”, institución que acreditó las certificaciones de calidad necesarias.

Que respecto de la firma posterior por el Comité de Docencia e Investigación de los consentimientos informados adujo que por falta de conocimiento incurrió en un error y que fue subsanado.

Que con relación a la falta de registros adecuados de contabilidad de la medicación del estudio y concomitante, el IP reconoció que los controles de devolución no fueron exhaustivos, alegando que no se puso en riesgo la integridad y la salud de los pacientes, se protegieron los derechos y la seguridad de los participantes.

Que finalmente, transmitió que no participaría más en procesos de Investigación Clínica en cualquiera de sus formas.

Que a fojas 425 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del INAME evaluó los descargos presentados.

Que con relación a las defensas interpuestas por la firma Novartis Argentina S.A. en la cual la imputada reconoció que no pudo realizar monitoreo por un período de dos años el área técnica señaló que no resulta

posible constatar desvíos sino se realizaron monitoreos del centro por más de 2 años.

Que la DERM en la evaluación del descargo advirtió que el IP no puede delegar responsabilidades que le corresponden en relación al estudio en el Patrocinante dado que debió garantizar el correcto circuito de la droga acorde a lo que establecen las normativas aplicables.

Que el área técnica sostuvo además que con respecto al sujeto 002, los imputados reconocieron los errores en el registro de fecha de visitas, la falta de realización de radiografías en la visita N° 36 y la ausencia documento fuente: senografía.

Que además, indicó que el IP a fojas 415 vta. reconoció que el laboratorio Supersaxco no presentó documentación que certifique calidad solicitada por la Administración Nacional, por otra parte, a fojas 417 vta. el IP también reconoció que incurrió en error por falta de conocimiento, ello en referencia a la tardía firma de Consentimiento Informado y del Consentimiento Informado no aprobados por Comité de Docencia e Investigación, reconociendo además el IP la falta de adecuados registros del circuito de medicamentos.

Que del análisis de las actuaciones pudo determinarse que en el marco del ensayo clínico denominado: “Estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado para evaluar el uso de ácido zoledrónico en la prevención de la pérdida ósea relacionada con el tratamiento oncológico en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama positivo para RE y/o RP que reciben letrozol como tratamiento adyuvante.”, patrocinado por la firma Novartis Argentina S.A., se advirtieron numerosos incumplimientos a las Buenas Prácticas Clínicas que fueron descriptos precedentemente.

Que la Dirección de Faltas Sanitarias entendió que el patrocinador tiene la responsabilidad de asegurar que el ensayo clínico se realice conforme a principios científicos sólidos y a las normas de las Buenas Prácticas Clínicas, seleccionando a investigadores calificados, suministrando un protocolo y asegurando su observancia, estableciendo la distribución de las responsabilidades vinculadas con el ensayo y proporcionando instalaciones, equipo y personal para la gestión del ensayo, el mantenimiento de registros, el manejo de los datos, la vigilancia y la garantía de la calidad; el patrocinador es también responsable de asegurar la observancia de las disposiciones reglamentarias y legales aplicables.

Que respecto del Protocolo debe tenerse en cuenta que el citado instrumento, de acuerdo con la definición de la Disposición ANMAT N° 5330/97, es el documento que establece los antecedentes, racionalidad y objetivos del ensayo, describe su diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas y las condiciones bajo las cuales se ejecutará el estudio.

Que por ello, todo ensayo debe realizarse con estricta adherencia a los procedimientos establecidos en el protocolo para cumplir con el diseño propuesto y el esquema de tratamiento, no sólo para lograr los objetivos a estudiar, sino principalmente, en resguardo de aquellas personas incluidas en el estudio.

Que respecto del consentimiento informado, es dable señalar que dicho consentimiento debe resultar de estricto cumplimiento en cuestiones médicas, toda vez que los pacientes deben estar en condiciones de conocer los riesgos a la salud que implica el sometimiento a ensayos clínicos.

Que lo relevante del consentimiento es que el paciente haya sido esclarecido antes de tomar una decisión sobre su salud, por lo cual dada la firma tardía del Consentimiento Informado y de Consentimiento Informado no aprobados por Comité de Docencia e Investigación, se incumple la Disposición ANMAT N° 5330/97 Capítulo XI que dispone respecto del Consentimiento informado en el punto 2 que: será requisito indispensable para la autorización de un ensayo clínico, la presentación de un formulario de consentimiento informado, que será firmado por el paciente en presencia de por lo menos un testigo. El mismo será válido, cuando exista constancia fehaciente que el paciente haya sido informado de la confidencialidad de la información, de los objetivos, métodos, ventajas previstas, alternativas terapéuticas y posibles riesgos inherentes al estudio, así como de las incomodidades que éste pueda acarrearle, y que es libre de retirar su consentimiento de participación en cualquier momento sin explicar las causas. Ello no deberá derivar en perjuicio alguno para el paciente/voluntario sano. Asimismo, deberá constar que el patrocinante y/o

investigador, proveerán en forma gratuita la medicación en estudio. ...”

Que la justicia tiene dicho que: *... el consentimiento informado comprende reglas jurídicas que determinan conductas para los médicos en interacción con los pacientes y reglas éticas que tienen sus raíces en la autonomía de la voluntad que asegura al paciente el derecho a la autodeterminación cuando deba tomarse una decisión médica al respecto. Más bien, incluye un complejo proceso de relaciones interpersonales por medio del cual los médicos –y otros profesionales de la salud- interactúan con los pacientes para seleccionar el camino y para lograr el más adecuado cuidado y tratamiento del enfermo. (CNac. Apel. Civ. Sala F, “M.A.N. c/ F. E.S. s/ daños y perjuicios”, 05/02/1998).*

Que, cabe señalar que el nuevo Código Civil y Comercial de la Nación (CCyC) aprobado por la ley N° 26.994, que entró en vigor en el mes de agosto de 2015 acogió en su articulado el concepto de consentimiento informado y sus requisitos de validez, así el artículo 58 del citado cuerpo legal dispone: “Investigaciones en seres humanos La investigación médica en seres humanos mediante intervenciones, tales como tratamientos, métodos de prevención, pruebas diagnósticas o predictivas, cuya eficacia o seguridad no están comprobadas científicamente, sólo puede ser realizada si se cumple con los siguientes requisitos:... f) contar con el consentimiento previo, libre, escrito, informado y específico de la persona que participa en la investigación, a quien se le debe explicar, en términos comprensibles, los objetivos y la metodología de la investigación, sus riesgos y posibles beneficios; dicho consentimiento es revocable;...”

Que la norma señalada resulta una extensión de la protección de la dignidad humana prevista en el artículo 51 atento a que la participación de un ser humano en una investigación médica genera una potencial situación de vulnerabilidad en la que sus derechos deben ser claramente protegidos.

Que, por su parte, el artículo 59 CCyC determina que el consentimiento informado para investigaciones en salud es la declaración de voluntad expresada por el paciente, emitida luego de recibir información clara, precisa y adecuada respecto de su estado de salud, los riesgos, las posibles consecuencias y demás extremos citados en el artículo, vinculados a su sometimiento en la investigación.

Que, asimismo, de acuerdo a lo constatado se incumplió el Capítulo IV apartado A) punto 1 (responsabilizarse por la realización del estudio clínico en conformidad con el Protocolo autorizado); punto 2 (respetar las Buenas Prácticas de Investigación Clínica) y punto 11 (Mantener bajo custodia la totalidad del material utilizado en el estudio (medicamentos, especialidades medicinales, placebos, instrumentos, etc.) siendo responsable de su debido cumplimiento.

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 finalmente, la Dirección de Faltas Sanitarias entendió que resulta responsable la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., toda vez que, en su calidad de patrocinador tiene a su cargo la implementación y el mantenimiento de sistemas para asegurar la calidad y el control del ensayo con el fin de generar datos confiables.

Que en ese sentido, 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 c/Estado Nacional).*

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

Que se actúa en virtud 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 ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Impónese a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., con domicilio constituido en la Avda. Callao 295 Piso 1° de la Ciudad de Buenos Aires (Estudio Amoedo-Sanguinetti-Battiston), una multa de PESOS DOSCIENTOS MIL (\$200.000) por haber infringido los puntos 5 y 6 del apartado B) del Capítulo IV de la Disposición ANMAT N° 5330/97 reemplazada actualmente por Disposición ANMAT N° 6677/10.

ARTÍCULO 2°.- Impónese al investigador Principal, Dr. Francisco Néstor Queralt, con domicilio constituido en la Avda. Callao 295 Piso 1° de la Ciudad de Buenos Aires (Estudio Amoedo-Sanguinetti-Battiston), una multa de PESOS SETENTA MIL (\$70.000), por haber infringido los puntos 1,2 y 11 del apartado A) del Capítulo IV, punto 4 del Capítulo IX y punto 2 del Capítulo XI de la Disposición ANMAT N° 5330/97, reemplazada actualmente por Disposición ANMAT N° 6677/10.

ARTÍCULO 3°.- Anótese las sanciones en la Dirección de Gestión de Información Técnica, y comuníquese lo dispuesto en el artículo 2° precedente a la Dirección Nacional de Regulación, Fiscalización y Sanidad de Fronteras del Ministerio de Salud de la Nación, a efectos de ser agregado como antecedente al legajo del profesional.

ARTÍCULO 4°.- Hágase saber a los sumariados que podrán interponer recurso de apelación por ante esta Administración Nacional, 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); en caso de no interponer el recurso, el pago de la multa impuesta deberá hacerse efectiva dentro de igual plazo de recibida esa notificación.

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 a los interesados a los domicilios mencionados haciéndoles entrega de la copia autenticada de la presente disposición; dése a la Dirección de Gestión de Información Técnica, a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del INAME y a la Dirección General de Asuntos Jurídicos a sus efectos.

EXPEDIENTE N° 1-47-18080-08-3

