



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

Disposición

Número:

Referencia: Expedientes N° 1-47-11126-14-4 y N° 1-47-15232-14-5

VISTO los Expedientes N° 1-47-11126-14-4 y N° 1-47-15232-14-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que con motivo de la Disposición ANMAT N° 1930/11 se autorizó a la firma I3 LATIN AMERICA ARGENTINA S.A. en representación de ANDROMEDA BIOTECH LTD, a realizar el Ensayo Clínico denominado: "Estudio de Fase III, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos, para investigar la eficacia y la seguridad clínica de DiaPep277® en sujetos con diagnóstico reciente de Diabetes Tipo 1", en los términos de la Disposición ANMAT N° 6677/10 (Régimen de Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica).

Que se inician las actuaciones de referencia como consecuencia de una inspección llevada a cabo por los inspectores de la Dirección de Evaluación y de Medicamentos (hoy Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos –DERM- del Instituto Nacional de Medicamentos) en el "Centro Consultorios Asociados de Endocrinología e Investigación Clínica Aplicada S.R.L.", investigador principal, Dra. Laura Maffei, ubicado en la calle Cerviño 3375, piso 1º oficina 12 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, tal como surge a fojas 74/81, toda vez que, con motivo de haber recibido una información de carácter relevante, se inició un expediente N° 1-47-13595-14-7 caratulado como: "Apertura a ciego –Falta de conducta del patrocinador- a propósito del Ensayo Clínico aprobado por la Disposición ANMAT N° 1930/11".

Que de la aludida Acta de Inspección surgen algunas observaciones, las cuales fueron notificadas al patrocinador y a la Dra. Maffei, siendo respondidas por ellos, según surge de las constancias de fs. 192/195.

Que la DERM realizó el Informe Técnico Final, en el cual informó que se detectaron irregularidades en los términos de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que uno de los hallazgos fue la falta de las cartas compromiso del investigador y de su equipo de cumplir con el protocolo, incumpliendo de tal manera la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 2.5 y el punto 12.3.1 apartado n)..

Que se observó que en la segunda extracción, la falta de archivo del resultado del laboratorio de la HBA1c original firmado por el IP en relación al sujeto N° 105 que figura como EAS/Cetoacidosis, incumpliendo de tal manera, la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 11.

Que otro de los incumplimientos constatados fue en relación al sujeto mencionado, del cual se verificó que el 20 de diciembre de 2012 no se registró el kit de medicación en la HC, lo que configuraría una presunta infracción a la Disposición ANMAT N° 6677/10, sección C, punto 8.3.

Que así también se describe otro de los incumplimientos, es que a pesar del aumento de riesgo dentro del análisis balance riesgo/beneficio en relación a la permanencia en el estudio debido a la falta de adherencia al tratamiento y su inestabilidad

emocional infringiría, la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 2.5 y 6.5.

Que como consecuencia de lo reseñado, por Disposición ANMAT N° 8117/16 se instruyó sumario a la Dra. Laura Maffei en su calidad de investigadora principal del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 1930/11, por presunto incumplimiento a la Sección C, puntos 2.5, 5.1, 5.2, 6.5, 11, 8.3, 12 Sección B.8.1 de la Disposición ANMAT N° 6677/10 y la Resolución MSN N° 1480/11 P 11, A4 e, asimismo se ordenó la instrucción del sumario a la firma I3 LATIN AMERICA ARGENTINA S.A. en su calidad de patrocinador en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 1930/11, Sección C, puntos 2.5, 5.1, 5.2, 6.5, 11, 8.3, 12 Sección B 8.1 de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que corrido el traslado de estilo, la empresa i3 Latin America Argentina S.A. (en adelante I3) presentó su descargo a fojas 319/327, en el que esgrimió en su defensa que con fecha 17 de octubre de 2014 había presentado ante la ANMAT el material de reclutamiento utilizado en el estudio clínico por medio del expediente N° 1-47-014696-14-2; asimismo aclaró sobre este punto, que los empleados de I3 había sido reentrenados por sus supervisores durante un entrenamiento global titulado "hallazgos de auditoria y lecciones aprendidas" (Audit Findings and Lessons Learnt), durante el mes de diciembre de 2014.

Que al respecto, la DERM en la evaluación del descargo indicó, a fs. 337, que la mencionada presentación fue realizada el 17 de octubre como acción correctiva luego de la inspección.

Que la sumariada I3 indicó que el Dr. Wais fue incluido en el staff del centro en base a requerimientos de la ANMAT, el cual realizó un entrenamiento de BPC en diciembre de 2013, que fue presentado con la respuesta al informe de auditoría, a pesar de ello no se ha incluido entrenamiento en la normativa ANMAT vigente.

Que por otra parte, el Dr. Agustín Girasoli, cardiólogo, fue incorporado al staff el 26 de abril de 2011, sin embargo, en la visita de monitoreo N° 1 se decidió que no era necesario delegar ninguna función al mencionado médico, ya que no realizaría ningún procedimiento para el ensayo.

Que al respecto, la DERM indicó que los miembros delegados no tenían entrenamiento en la normativa vigente al inicio del estudio e indicó que la acción correctiva se realizó luego de la inspección.

Que con relación al sujeto 105/EAE, aclaró la sumariada que a través del expediente N° 1-47-15232-14-5 (fs.253) de fecha 29 de octubre de 2014 y con el fin de informar el evento severo ocurrido se presentó el formulario EFCA 5.2 de la Dra. Maffei, omitido en el avance correspondiente al período marzo 2012-marzo 2013.

Que al respecto, la DERM informó que la presentación a la que se refieren los sumariados fue realizada como acción correctiva luego de la inspección.

Que en relación a los restantes hallazgos, la DERM indicó que las respuestas a las imputaciones no revierten los incumplimientos verificados.

Que con respecto a la falta por no haber discontinuado al citado participante, a pesar del aumento durante el estudio del riesgo dentro del análisis balance riesgo/beneficio, toda vez que se constató que el paciente se encontraba en una situación de vulnerabilidad psicológica, la DERM consideró que la respuesta no explica ni justifica la configuración del incumplimiento.

Que a fs. 323/325, la sumariada Dra. Laura Maffei, presentó su descargo, en el que, manifestó que la decisión de no excluir del estudio al paciente fue la que correspondía adoptar bajo las circunstancias evidenciadas, cuya dimensión solo puede ser advertida a partir de haberlo asistido profesionalmente durante el lapso de su tratamiento.

Que aclaró que su decisión fue adoptada considerando que el diagnóstico de Diabetes tipo 1 conmociona a quien padece la enfermedad y a su entorno, la enfermedad aparece súbitamente y suele ser diagnosticada debido a la entrada en coma del paciente lo cual contribuye a su angustia y preocupación.

Que continúa esgrimiendo en su defensa que como sucede en estos casos, el paciente incluido estaba muy afectado emocionalmente por su enfermedad y que la posibilidad de que el producto de investigación pudiera mejorar el devenir de su enfermedad lo motivó desde el principio a participar del protocolo.

Que asimismo, durante el ensayo mejoró su control metabólico, la Hb A1C era de 12.2 cuando se evaluó su elegibilidad el 16 de mayo de 2012 y desde la visita de calificación hasta la randomización el 7 de junio de 2012 disminuyó de 10.2% a 9.9% y al mes continuó mejorando alcanzando valores de 9.1..

Que indicó que con posterioridad, el 2 de octubre de 2012 el paciente presentó un cuadro de cetoacidosis diabética por abandono

de tratamiento y debido a un síndrome depresivo moderado se lo envió a psicoterapia que el paciente no cumplió, se lo controló muy de cerca con visitas presenciales tal como muestra el esquema adjunto.

Que consideró que la falta de adherencia a la medicación en enfermedades crónicas es conocida y estudiada.

Que manifestó que se adoptaron diversos incentivos para que el cumplimiento sea eficaz, llamados telefónicos, usos de tecnología para recuerdo de la toma de medicación, etc., pero sin resultados consistentes en el tiempo: La falta de adherencia, lamentablemente, sigue siendo un problema importante en el paciente diabético, la participación en un estudio clínico mejora al paciente, toda vez que implica un seguimiento intensivo y la motivación que tienen los participantes.

Que indicó que la decisión de que el paciente continuara en el estudio se tomó como un intento de proveerle un control más estructurado de sus visitas y relación con el centro.

Que por último, dadas las circunstancias consideró la investigadora Principal que fue una buena decisión mantener al paciente dentro del protocolo.

Que a fs. 342/343, la DERM en su evaluación del descargo estimó que el beneficio de permanecer en el estudio no se demuestra en el devenir de los hechos, en la medida que el paciente nunca logro estabilizar su situación clínica, ni emocional, al punto de terminar falleciendo por no adherir al tratamiento en forma adecuada (HC Fecha: 15 ene 13- respuesta al acta de inspección fojas 194 y 195).

Que la DERM señaló que DBT cuenta hoy con tratamientos farmacológicos, disponibles y el tratamiento no farmacológico (apoyo, educación, motivación) es parte imprescindible del tratamiento óptimo estándar; por lo que el sujeto debió acceder a dichas medidas sin necesidad perentoria de participar en un estudio clínico, quedando el interrogante de cuál sería el costo para el participante de discontinuar el estudio, ya que dicha decisión no debería comprometer el acceso al cuidado médico.

Que en el plano de las responsabilidades y obligaciones que surgen de un estudio clínico, el patrocinador y el investigador adoptan desde el objetivo del estudio, una delimitación de sus intervenciones, prestaciones, coberturas y diligencias que no corresponden en todo con el cuidado y asistencia integral que requiere un paciente de acuerdo a los derechos en su relación con el sistema de salud público o privado.

Que desde esta perspectiva la decisión de la investigadora de continuar con las intervenciones del protocolo sobre el sujeto presentada como única alternativa para asegurar su bienestar, desconoce que cuando se presentan las circunstancias en las cuales procede la discontinuación del participante del estudio (entre ellas la falta de eficacia o la falta de adherencia del sujeto al tratamiento que forma parte del protocolo), surte sus efectos la responsabilidad del patrocinador e investigador de cotizar y proteger el bienestar del participante, asegurando la provisión de la atención médica correspondiente. (D. Helsinki, parr.9).

Que por último, señaló que la inclusión expresa de una conducta dentro de la enumeración de las medidas para proteger al sujeto reveló su idoneidad y pertinencia para resolver situaciones como las que se presentan en el estudio y se han señalado (situación de participante que se configura con un cuadro de inestabilidad emocional y de incumplimiento del tratamiento, que deriva en un perjuicio a su salud).

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

Que en efecto, se advierte claramente que las irregularidades reseñadas han sido constatadas producto de la actividad de inspección llevada a cabo en virtud de los controles que esta Administración Nacional debe realizar.

Que las subsanaciones alegadas por la firma I3 Latin American en sus presentaciones no hacen más que confirmar las irregularidades señaladas por el sector técnico.

Que corresponde señalar que cuando se trata de cuestiones que hacen a la salud de los pacientes involucrados en el estudio, las cuestiones formales adquieren relevancia toda vez que pueden terminar con directa incidencia en su bienestar físico, mental y social y no pueden ser apreciadas sólo en función de efectos inmediatos.

Que cabe señalar la definición de salud que figura en la Constitución de la OMS: "La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades".

Que de todo lo reseñado, queda claramente expuesto que se debe proteger el bienestar físico y psíquico del sujeto, puesto que es uno de los derechos fundamentales del hombre conforme el artículo 25 de la Declaración Universal de los Derechos Humanos

de 1948, incorporados al artículo 75 inc. 22 de Nuestra Constitución.

Que en relación a la falta de discontinuación del sujeto 105/EAE la DERM considera que la decisión de la investigadora de continuar con las intervenciones del protocolo sobre el sujeto, presentadas como única alternativa para asegurar su bienestar, implican un desconocimiento de las circunstancias en las cuales procede la discontinuación del paciente del estudio.

Que en ese sentido, es dable señalar que la D. Helsinki 2013, en su parrafo 4 dice: "El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos lo que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber".

Que en especial la Disposición ANMAT N° 6677/10 ANMAT, numeral 6.5 establece: "En caso de que el estudio ponga en peligro la integridad o la salud del participante, por ejemplo por reacción adversa o por falla terapéutica, el investigador deberá tomar todos los recaudos para que cese la exposición al riesgo".

Que así también, cabe señalar que la Resolución N° 1480/11 MSN al tratar el concepto Beneficio y Riesgo de la investigación, en la enumeración de las "estrategias usuales para minimizar el riesgo", establece claramente el mecanismo de discontinuación del participante del estudio, en los siguientes términos: 4ª Beneficio y Riesgo de la Investigación: "e) suspender provisoria o definitivamente la intervención del estudio en un participante, o su participación en el estudio o, si fuera necesario, toda la investigación para proteger la salud y el bienestar de los participantes".

Que asimismo debe tenerse en cuenta que el deber médico es promover y velar por la salud de las personas, la investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

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 pasibles de ser corroboradas en el futuro.. (GLAXOSMITHKLINE 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 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 de los hechos constatados por los funcionarios actuantes y de los descargos presentados en las actuaciones, surge claramente la responsabilidad de la firma y de la investigadora clínica.

Que por último, la Dirección de Faltas Sanitarias entiende que se evidencia que el monitoreo fue deficiente, al no haber advertido irregularidades en los registros de los manejos de los productos tal 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 1º.- Impónese a la firma I3 Latin América Argentina S.A. con domicilio constituido en la Av. Leandro N. Alem 855, piso 23, Ciudad Autónoma de Buenos Aires una multa de PESOS CIEN MIL PESOS (\$100.000) por haber infringido los puntos 2.5, 5.1, 5.2, 6.5, 11, 8.3, 12 de la Sección C y el punto 8.1 de la Sección B de la Disposición ANMAT 6677/10 y el punto 11 e apartado A4 de la Resolución MSN N° 1480/11.

ARTÍCULO 2º.- Impónese a la Dra. Laura Maffei, con domicilio constituido en la calle Cerviño 3375, Ciudad de Buenos Aires una multa de PESOS CINCUENTA MIL (\$50.000) por haber infringido los puntos 2.5, 5.1, 5.2, 6.5, 11, 8.3, 12 de la Sección C y el punto 8.1 de la Sección B de la Disposición ANMAT 6677/10 y la Resolución MSN N° 1480/11 P 11 e, Apartado 4.

ARTÍCULO 3º .- Hágase saber a los sumariados que podrán 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 3º.- Comuníquese a la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud.

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

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 a los interesados a los domicilios mencionado 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 Instituto Nacional de Medicamentos y a la Dirección General de Asuntos Jurídicos a sus efectos.

Expedientes N° 1-47-11126-14-4 y N° 1-47-15232-14-5