



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN N° 7734

BUENOS AIRES, 14 NOV 2011

VISTO el expediente N° 1-47-11875-08-6 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Disposición A.N.M.A.T. N° 0755/08 se autorizó a las firmas ICON Clinical Research SA y Fundación Rusculleda, en representación de Takeda Global Research and Development Center Inc., a realizar el estudio clínico denominado: "Estudio de Fase 3, doble ciego, randomizado controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de TAK 491 en sujetos con hipertensión esencial", Protocolo 01-05-TL 491-00083.

Que con motivo de desvíos al Protocolo reportados ante este organismo por uno de los representantes del Patrocinante - Icon Clinical Research SA -, la Dirección de Evaluación de Medicamentos efectuó una inspección al Hospital Zonal de Agudos Descentralizado, Evita Pueblo de Berazategui, provincia de Buenos Aires, centro autorizado en la mencionada Disposición, a cargo del Investigador Principal (I.P.) Dr. Daniel Aimone, en concordancia con lo dispuesto por el Título II, Capítulo III, en particular puntos 2 y 3 de la Disposición A.N.M.A.T. 5330/97, Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica y Disposición A.N.M.A.T. 690/05 que aprobara la Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos,



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

normativa vigente al momento de la inspección y actualmente reemplazada por Disposición ANMAT 6677/10.

Que a fs. 19/35 del expediente mencionado en el Visto de la presente, se acompaña el Acta de Inspección correspondiente y a fs. 289/316 el Informe Técnico Final de Inspección, de donde surgen numerosas irregularidades y la normativa infringida en cada caso, a las que se remite por constituir fundamento de la presente disposición.

Que cabe destacar que tal como surge de las constancias de fs. 318 vta. del expediente referido en el Visto de la presente, el Investigador Principal se encuentra notificado de los aludidos documentos.

Que como resultado de la inspección la Dirección de Evaluación de Medicamentos sugiere las siguientes medidas: 1) Instruir sumario administrativo al Investigador Principal; 2) Notificar al Investigador Principal que deberá suscribir una carta compromiso ante esta A.N.M.A.T ante su intervención en futuros ensayos clínicos; 3) Indicación de Acción Voluntaria al patrocinante con determinadas recomendaciones; y 4) Notificar que el Patrocinante no podrá utilizar los datos de seguridad y eficacia por la imposibilidad de reconstrucción de los registros del estudio para validar los datos recogidos; todo ello por los incumplimientos detectados que se resumen en los siguientes párrafos.

Que en primer lugar, tal como se señala en el Acta de Inspección e Informe final, se detectaron irregularidades en el documento fuente



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

resultando éste inadecuado; en particular, respecto del paciente 013 refiere el informe a la Historia Clínica (HC), ECG y registros de presión arterial; y con relación al paciente 008, se encontraron hojas de evolución intercaladas en orden no cronológico y correcciones sin salvar en el foliado de las hojas.

Que asimismo se advirtieron incongruencias entre el DF (registro automático de TA) y la descripción de la HC (historia clínica), y que el promedio de TA no fue realizado según requerimientos del protocolo en los pacientes 013 y 008.

Que el documento fuente fue escrito de manera extemporánea; en este sentido se detectaron datos registrados en forma posdatada sin hacer referencia en el DF a esta situación, diferencias entre los registros disponibles y las auditorías previas realizadas por el propio sponsor.

01 Que el Investigador Principal aportó documentos durante la inspección, en los que se habría realizado el primer registro de datos y no surgían de ellos los parámetros registrados en el DF de los pacientes 0013 y 006, lo que podría dar lugar a la falsedad del documento fuente.

Que el DF correspondiente al paciente 008 se encontró foliado de manera incorrecta, e irregularidades en el ECG del paciente 003.

Que en cuanto a los pacientes 013, 008, 014, 012, 017, 006 y 002 se detectaron incumplimientos en los criterios de elegibilidad e inclusión o falta de documentación requerida en el Protocolo.

R



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

Que también se detectaron incumplimientos al Protocolo en cuanto al modo de calcularse el clearance de creatinina previsto en dicho documento, y la forma en que se llevó a cabo en la realidad.

Que también se detectaron irregularidades en la asignación de la medicación y otros aspectos del Protocolo, los cuales obran detallados en el Acta de Inspección e Informe Final aludidos.

Que con todo ello se incumplieron los puntos 1, 2 y 5 del Capítulo IV de la Disposición ANMAT 5330/97, tal como lo indica el punto 2.1 del Anexo III de la Guía de Inspecciones aprobada por Disposición ANMAT 690/05.

Que tal como se señala, el seguimiento de seguridad y eficacia no resultó adecuado, según lo indica el punto 31 del Anexo 5 de la Disposición ANMAT 690/05.

5. Que hubo una incorrecta documentación del control de temperatura y almacenamiento de la medicación en estudio, aspecto constatado según el punto 4 del Anexo IV de la Disposición ANMAT 690/05.

Que se advirtió también el incumplimiento del punto 11 del Anexo IV de la Disposición 5330/97 ya que en el caso del paciente 014 no había constancias de que haya devuelto la medicación, como lo prevé el Protocolo.

Que de acuerdo a lo establecido en el punto 5 del Anexo II de la Disposición ANMAT 690/05 se detectaron irregularidades en los consentimientos informados de los pacientes 08 y 013.

g



DISPOSICIÓN N° 7734

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Que en cuanto al patrocinante, corresponde efectuar las siguientes observaciones a saber: 1) en lo sucesivo deberá proponer investigadores principales con experiencia y trayectoria suficiente para llevar adelante un ensayo clínico y 2) no podrá utilizar los datos de seguridad y eficacia por la imposibilidad de reconstrucción de los registros del estudio para validar los datos recogidos hasta el cierre del centro.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y la Dirección 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 425/10.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Instrúyase sumario al Dr. Daniel Aimone, en su calidad de Investigador Principal del Hospital Zonal de Agudos Descentralizado, Evita Pueblo de Berazategui, provincia de Buenos Aires, en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición A.N.M.A.T. N° 0755/08, por presunto incumplimiento de los puntos 1, 2, 5 y 11 del apartado A del Capítulo IV de la Disposición ANMAT 5330/97, por los fundamentos expuestos en el considerando.



DISPOSICIÓN N° 7734

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ARTÍCULO 2º.- Hágasele saber al Dr. Daniel Aimone que con anterioridad de la realización de otro estudio clínico deberá firmar una Carta Compromiso con esta ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Hágasele saber a las firmas ICON Clinical Research SA y Fundación Rusculleda, en representación de Takeda Global Research and Development Center Inc., que no podrán utilizar los datos de seguridad y eficacia por la imposibilidad de reconstrucción de los registros del estudio para validar los datos recogidos hasta el cierre del centro.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese. Gírese al Departamento de Sumarios de la Dirección de Asuntos Jurídicos para la continuación del trámite.

Expediente n° 1-47-11875-08-6

DISPOSICIÓN N° 7734

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.