



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX 2019-101731806- APN- DGA# ANMAT

---

VISTO el expediente electrónico EX 2019-101731806- APN- DGA# ANMAT y agregado EX-2020-33769782- APN-DERM#ANMAT del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

**CONSIDERANDO:**

Que por Disposición ANMAT N° DI-2018-2435-APN-DGA#MSYDS se autorizó a la firma SCIREPTRIALS S.R.L., representando en Argentina a Laboratorio Sophia S.A. de C.V., a realizar el Ensayo Clínico denominado: Estudio clínico fase III, para evaluar la no inferioridad en la disminución de la presión intraocular de la solución oftálmica PRO-122 libre de conservadores, elaborada por Laboratorios Sophia S.A. de C.V., versus terapia concomitante, en sujetos con glaucoma de ángulo abierto y/o hipertensión intraocular no controlados, designando al Dr. Daniel Horacio Scorsetti como investigador principal.

Que toda vez que se recibió información relevante a través del Informe de Avance del ensayo clínico citado la ex Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM) hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos (DICGRM) realizó una inspección a fin de verificar cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica en el Centro Instituto Scorsetti.

Que en esta instancia es dable señalar que previo a la inspección ordenada la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos en función de las respuestas al corte de plazo recibida en el expediente y la documentación enviada para la preparación de la citada inspección, mediante IF 2020-06864570-APN-DRI#ANMAT, indicó como medida preventiva la suspensión temporal del enrolamiento de sujetos hasta finalizar el proceso de inspección en el estudio aprobado por la Disposición ANAMT N° 2435/18, la cual fuera debidamente notificada.

Que, posteriormente, la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos llevó a cabo el procedimiento de inspección y labró el acta respectiva de la cual surgieron algunas observaciones, las cuales fueron notificadas al patrocinador SCIREPTRIALS S.R.L. y al investigador principal Dr. Daniel Horacio Scorsetti siendo respondidas por ellos, según surge de las constancias del presente expediente electrónico, conforme prescribe la Disposición ANMAT N° 6677/10 numeral 10.1 (Sección D).

Que finalmente, la Dirección actuante realizó el Informe Técnico Final, cuyas constancias lucen agregadas como IF-2020-33634490-APN-DERM#ANMAT informando que se detectaron irregularidades y sugiriéndose medidas para adoptar en los términos de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que en el marco de la inspección se realizaron diferentes hallazgos los cuales se reproducen en este acto para

mayor precisión: “1. Informe de Visita de monitoreo de inicio no disponible en el centro antes del inicio del estudio y posterior a ésta (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C, punto 12.2.1 (x); 12.3.1 (f); 2. Falta de comunicación a la Administración Nacional y al Comité de Ética la decisión del Patrocinante de cerrar tempranamente el reclutamiento de nuevos sujetos (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C, punto 3.14); 3. Al momento de la inspección 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 ANMAT sólo se encuentran firmada por el IP. (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 2.5 y 12.2.1 (i)); 4. Falta de entrenamiento en la normativa nacional vigente de todo el equipo de investigación a excepción de Scorsetti, Daniel, Carpio Toral, Affranchino y Scorsetti María Lourdes (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C, punto 2.3 y 2.5); 5. La médica Castillo Peña Paola Michelle fue delegada como subinvestigadora y realizó procedimientos del estudio en posesión de una matrícula nacional “Inhabilitante” para el ejercicio profesional, realizó toma de Consentimientos informados en los participantes 1,2,7,10,11,12,13 y los campos visuales de los participantes 11,13,16,17 se encuentran informados por ella (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C, puntos 2.3, 2.5, 5.1.2, 6.2), 6) Entrenamiento en el protocolo sólo del IP y de Afranchino al momento del inicio del Estudio (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C, punto 2.3, 2.5, 12.2.1 p), 7) Falta de instrucciones para la obtención y envío de muestras requeridos por el protocolo antes del inicio del estudio (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C, punto 3 y 12.2.1 t), 8) Faltan los certificados de acreditación de calidad del laboratorio local (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C 12.2.1 r); 9) Los participantes 01 y 02 fueron enrolaron antes de la visita de inicio del estudio. (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 2.5, 3.4 y 13); 10) Solamente se archiva la página de firmas de los Formularios de Consentimiento Informado (FCI) de los participantes 01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 11,12, 13, 14, 15 (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 5, 11.2 y 11.5), 11). Falta de documentación y registros de las historias clínicas de la evaluación de vulnerabilidad en todos los participantes (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 5, 11.2 y 13); 12) Firma del Participante 17 del consentimiento informado con testigo sin ser considerado vulnerable (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 5 y 13); 13) Falta de firma en la evolución de la Historia Clínica (HC) de quien realizó el procedimiento de la toma de Consentimiento Informado de los participantes 01, 04, 05, 06, 07, 08, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, y de los re consentimiento de los participantes 01, 02, 03, 04, 07, 08, 11, 12, 13 y 15. (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 11 y 13); 14) El participante LS posee una Historia Clínica como participante 04 y otra como participante 23 (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 11); 15) El proceso de toma de consentimiento informado no se realiza ni se documenta de acorde a lo solicitado por la normativa nacional vigente en ninguno de los participantes. (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 5 y 13); 16) En el participante CR 01 no se puede corroborar que se tomó la PIO como lo solicita el protocolo en el punto 6.4.3.8 para garantizar el criterio de inclusión 6.2.1 “PIO en la visita de selección 9AM” y cumplir con la tonometría solicitada en la visita BASAL y no se puede corroborar que se haya realizado la paquimetría acorde a lo indicado en el protocolo 6.4.3.6 de la visita basal, ya que sólo se encuentra el promedio de las tres tomas, no el registro de las tres tomas (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 2.5); 17) El participante 09 fue mal incluido en el estudio (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 2.5 y 13); 18. El participante 11 fue mal incluido en el estudio (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 2.5); 19. Falta de formulario de datos clínicos electrónicos del participante 29. (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección E Glosario); 20. Falta de documentación que acredite el cumplimiento o no de los criterios de elegibilidad: – Participación en otro estudio de investigación clínica mayor o igual a 30 días antes de la visita de escrutinio. –Que no puedan cumplir con su asistencia a las citas o con todos los requerimientos del protocolo.- No sean capaces de suspender de forma segura sus medicamentos hipotensores oculares para el período de lavado a criterio del IP.- Trauma ocular mayor o igual a 6 meses antes del estudio.- Infección ocular/inflamación mayor o igual a 3 meses antes del estudio.- Hipersensibilidad conocida a medicamentos BB (ej, timolol), AA (ej, brimonidina), IAC (ej. Dorzolamida), derivados de la sulfonamida, o a alguno de los componentes de los medicamentos del estudio.- Uso sistémico o tópico de corticoesteroides. En los participantes 01, 09, 11, 25, 26, 27 y 28 (Disposición ANMAT N° 6677/10

Sección C punto 2.2, 11 y 13); 21. No se puede corroborar que el campo visual de los participantes 12 y 14 se haya realizado por personal delegado. (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 2.3, 2.5 y 11); 22. Falta de documentación que acredite participación adecuada en la conducción del estudio por parte del Investigador Principal (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 2, 3.3 y 13); 23. Envío de la medicación de estudio al centro previo a la visita de inicio y delegación de funciones (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 8.3.1 y 13) Que en esta instancia y de conformidad con las facultades establecidas en los puntos 12.2 c), 12.3 y 12.4 de la Sección D de la Disposición ANMAT N° 6677/10, la DERM indicó acciones oficiales.

Que como consecuencia de los hallazgos detectados según surge del Informe Técnico Final, y en ejercicio de las facultades establecidas en la disposición mencionada la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos recomendó procedente: a) instruir sumario por los incumplimientos enumerados tanto al patrocinador Scireptrials S.R.L. como al Dr. Daniel Scorsetti en su carácter de Investigador Principal; b) notificar al Comité de Ética de la Ciudad de Buenos Aires lo acontecido en el estudio aprobado por disposición Di-2018-2435-APN-ANMAT#MSYDS, en el centro Instituto Scorsetti, bajo responsabilidad del Investigador Principal Daniel Horacio Scorsetti siendo el patrocinante Scireptrails S.R.L.; c) notificar a la autoridad sanitaria correspondiente el Hallazgo número 5 “la médica Castillo Peña Paola Michelle fue delegada subinterventora y realizó procedimientos de estudio en posesión de una matrícula nacional “Inhabilitante” para el ejercicio profesional”.

Que con posterioridad fueron notificados del Informe Final tanto el patrocinador como el investigador principal conforme surge del documento gedo IF-2020-33634490- APNDERM# ANMAT.

Que luego, por EX-2020-33769782-APN-DERM#ANMAT y de conformidad con las facultades establecidas en el punto 12.2 c) debido a la gravedad de los hallazgos detectados ocurrido en varias áreas de los procesos de Buenas Prácticas Clínicas, requeridos para llevar adelante el estudio y en la cual están involucrados un gran número de los participantes y detallados como Hallazgos en los acápites 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 21 y 22 del Informe Técnico Final la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos recomendó tomar las siguientes medidas: a) Restricción al investigador principal para realizar nuevos estudios; b) Suspensión definitiva del estudio inspeccionado en el centro Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección D punto 12.5 b); c) Suspensión del estudio inspeccionado en todos los centros del país (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección D punto 12.5 d); d) Indicación al patrocinador de rechazar los datos generados en el centro Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección D punto 12.5 g).

Que finalmente, por DI-2021-4085-APN-ANMAT#MS se adoptaron las siguientes medidas: por el artículo 1° se instruyó sumario a la firma SCIREPTRIALS S.R.L., en su calidad de Patrocinador en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N° DI-2018-2435-APN-DGA#MSYDS, por presunto incumplimiento a la Sección C puntos; 3.3; 3.4; 3.14; 8.3.1; 11.1; 12.2.1 (i,p,r,t,x) en función del punto 12.1.1 y 12.1.2 Sección C; 12.3.1 (f) y 13 de la Disposición ANMAT N° 6677/10; por el artículo 2° se instruyó sumario al Dr. Daniel Horacio Scorsetti en su calidad de Investigador Principal en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N°DI-2018-2435-APN-DGA#MSYDS, por presunto incumplimiento a la Sección C puntos 2.3; 2.5; 5.1.2; 6.2; 11.2, 11.5; 12.2.1 (i,p,r,t,x) en función del punto 12.1.1 y 12.1.2 Sección C ; 12.3.1 (f) de la Disposición ANMAT N° 6677/10; por el artículo 3° ordenó notificar al Comité de Ética de la Ciudad de Buenos Aires los hallazgos relacionados con el desempeño del Comité de Ética designado en el marco del ensayo clínico aprobado por Disposición Di-2018- 2435-APN-ANMAT#MSYDS; por el artículo 4° Notifíquese a la Dirección Nacional de Registro, Fiscalización y Sanidad de Fronteras Área de Registro Único de Profesionales sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación el Hallazgo número 5 detallado en el Considerando de la presente con relación la actuación de la médica Castillo Peña Paola Michelle; por el artículo 5° se ordenó restringir al Dr. Daniel H. Scorsetti, en su carácter de investigador, para realizar nuevos estudios (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección D punto 12.3 c); por el artículo 6° se suspendió en forma definitiva el estudio realizado en el centro Instituto Scorsetti que fuera aprobado por Disposición ANMAT N° DI-2018-2435-APN-DGA#MSYDS, (Disposición

ANMAT N° 6677/10 Sección D punto 12.5 b); por el artículo 7° se ordenó suspender el estudio aprobado por Disposición ANMAT N°DI-2018-2435-APNDGA# MSYDS en todos los centros del país (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección D punto 12.5 d.); y por el artículo 8° se indicó al Patrocinador SCIREPTRIALS S.R.L. que en el marco del ensayo clínico aprobado por Disposición ANMAT N° DI-2018-2435-APN-DGA#MSYDS debe rechazar los datos generados en el centro Instituto Scorsetti, por los fundamentos expuestos en el Considerando de la presente. Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección D punto 12.5 g).

Que se corre traslado de la DI-2021-4085-APN-ANMAT#MS que ordena el sumario por TAD tanto a la firma Scireptrials S.R.L. como al Investigador Principal, Dr. Daniel Horaio Scorsetti.

Que el patrocinador SCIREPTRIALS S.R.L. presentó el descargo que se encuentra agregado como IF-2021-55356374-APN-DTD#JGM conforme detalle en el documento GEDO IF-2021-54835936-APN-DTD#JGM, y agregando también otro descargo por IF-2021-55494045-APN-DGA#ANMAT y ofrece prueba documental.

Que la firma Scireptrails S.R.L. amplía su defensa y también se expidió sobre la indicación realizada en el artículo 8° de la Disposición DI-2021-4085-APN-ANMAT#MS en el documento Gedo IF-2021-54845351-APN-DTD#JGM.

Que, por su parte, el Investigador Principal, DANIEL HORACIO SCORSETTI presentó el descargo correspondiente el cual se agregó como documento Gedo por IF-2021-54509109-APN-DGA-ANMAT y ofrece prueba documental e informativa.

Que, asimismo, y en forma previa el Investigador Principal amplió su presentación mediante documento gedo RE-2020-49544995-APN-DGDYD #JGM conforme se informa en la providencia PV-2021-68675835-APN-CS#ANMAT, respecto de la cual también se solicitó su evaluación.

Que es dable señalar que el Investigador Principal en su descargo IF-2021-54509109-APN-DGA-ANMAT peticiona sobre la decisión del artículo 5° de la Disposición DI-2021-4085-APN-ANMAT#MS que ordena restringir la participación del Dr. DANIEL HORACIO SCORSETTI como investigador principal en nuevos estudios de ensayos clínicos.

Que por PV-2021-76931387-APN-CS#ANMAT se remite en pase el presente expediente electrónico a los fines de que la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos evalúe, desde el punto de vista técnico, los descargos presentados tanto por el Patrocinador como por el investigador principal conforme se detalla a continuación y a la vez se le solicitó evalúe la gravedad de las faltas.

Que en dicha oportunidad el presente expediente electrónico (EX - 2019-101731806- APN-DGA#ANMAT) se giró en forma conjunta con el expediente electrónico EX - 2019-43771199 -APN-DGDYD#JGM por encontrarse asociado a éste.

Que por IF 2021-120247935-APN-DERM#ANMAT la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos evaluó los descargos presentados por los sumariados, así como también se expidió sobre la gravedad de las faltas.

Que con relación a lo expuesto por la firma SCIREPTRIALS S.R.L. en los apartados II.1, II.2, II.3, II.4, II.5, II.6, II.7, II.8 el patrocinador hace referencia a que sólo se le delegaron a SCIREPTRIALS S.R.L. determinadas facultades para la ejecución del estudio clínico, que contaba con “facultades limitadas” y que únicamente se abocó a la negociación de un acuerdo de confidencialidad y convenio de Prestación de Servicios (el “Contrato”) con empresa ILS (en adelante, “ILS”).

Que, al respecto, el área técnica indica que por Disposición DI-2018-2435-APN-ANMAT#MSYDS se establece que: “ARTICULO 1°. - Autorízase a la firma Laboratorio Sophia, S.A. de CV representado en Argentina por SCIREPTRIALS SRL a realizar el estudio clínico denominado: "Estudio clínico fase III, para evaluar la no inferioridad en la disminución de la presión intraocular de la solución oftálmica PRO-122 libre de conservadores, elaborada por Laboratorios Sophia S.A. de C.V., versus terapia concomitante, en sujetos con glaucoma primario de ángulo abierto y/o hipertensión intraocular no controlados”, Protocolo V 2 del 25/01/2017. Luego, el ARTICULO 6° establece que de acuerdo a lo dispuesto en el punto 3.11, Sección C, Anexo de la Disposición ANMAT N° 6677/10, la firma SCIREPTRIALS SRL., quien conducirá el ensayo clínico en la República

Argentina, quedará sujeta a la citada normativa, asumiendo todas las responsabilidades que corresponden al patrocinador en materia administrativa, contravencional y civil no pudiendo eximirse de las mencionadas responsabilidades ni aun en el supuesto de haber transferido total o parcialmente la realización de las funciones que le corresponden en tal carácter.”

Que la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos señala que 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 este Régimen y cuando el patrocinador sea una firma extranjera y delegue la conducción y realización del estudio en el país en una organización de investigación por contrato, esta quedará sujeta a la normativa pertinente en su calidad de patrocinador del estudio, asumiendo todas las responsabilidades que correspondan en materia administrativa, contravencional y civil.

Que, por lo tanto, la firma Scireptrials S.R.L. se presentó ante esta Administración Nacional como representante de la firma Laboratorio Sophia, S.A. asumiendo todas las responsabilidades que correspondan en materia administrativa, contravencional y civil.

Que con relación a lo considerado en el apartado II.9 del descargo la firma SCIREPTRIALS S.R.L. se refiere a los participantes 01 y 02 de la siguiente manera: “la primera inclusión errónea fue de dos participantes (sujetos 12203001 y 12203002) del Estudio Clínico...”.

Que sobre el particular el área técnica aclara que en el Informe Técnico Final notificado debidamente a la firma SCIREPTRIALS S.R.L. se registra de la siguiente manera: “Se observa que los participantes 12203001 y 12203002 fueron enrolados antes de la visita de inicio del estudio acorde a las fechas que se encuentran en las planillas de visitas de monitoreo. Se adjunta copia al expediente” y el hallazgo es el siguiente “Los participantes 12203001 y 12203002 fueron enrolados antes de la visita de inicio del estudio”; por lo tanto, queda claro que personal del centro realizó un proceso de toma de consentimiento informado en 2 participantes cuando el centro aún no estaba iniciado, sin estar entrenado en el protocolo y delegado para dicho procedimiento por el investigador principal (se adjuntaron las copias fieles al expediente). Esto es una falta muy grave que afectó los derechos de los sujetos participantes en el estudio.

Que en su descargo en los apartados II.10 de su presentación la sumariada aduce que pese a reiterados pedidos sobre el informe de visita inicial se le transmitió que el informe de la monitora no se encontraba disponible, el cual recibió en forma conjunta con el acta de inspección; II.11: agrega que no contó con otros documentos ni informes que le permitieran realizar un asesoramiento para entender la gravedad de la errónea inclusión de los pacientes, II.12: la falta de información no permitió que el Patrocinador pudiera revisar la labor efectuada por los monitores seleccionados y dependientes de ILS ; II.13: desde el inicio formal el Laboratorio Sophia e ILS se encargaron de registrar y monitorear lo ocurrido durante la primer parte del estudio mientras que Scireptrials realizaba los trámites administrativos ante ANMAT, acompaña correo electrónico (Anexo VIII) por el cual da cuenta que solicitó acceso a visitas y monitoreo; II.16: transmite que no se le enviaron los informes de visita inicial ni los de la primera visita de monitoreo (acompaña anexo XI correo electrónico) , II.17 , II.18: informa que posteriormente en 2019 recibe el listado de desviaciones detectadas en el Centro por ILS, base con la cual se informara al CEI por el IP, II.19: receptando la petición de un monitor se suspende el reclutamiento, siendo el motivo el número de desviaciones identificadas en la primer visita de monitor (anexo XII); II.20. Scireptrials no había sido informado de la Carta de suspensión de restablecimiento del enrolamiento, pidiendo las cartas pertinentes para luego ser informado a la ANMAT y agrega que no se brindó acceso alguno a Scireptrial S.R.L. al CRF; II.22: Informa que el primer informe periódico EFCA 5 contempló la discontinuación y el número de desviaciones y su notificación de ello al Investigador Principal al Comité de Ética pero no se suministró información respecto de la suspensión del reclutamiento; II.24: Aduce que Scireptrials SRL solicitó visitar el Centro, siendo autorizado a participar en la segunda visita de monitoreo y lo hizo sin posibilidad de acceder a los documentos del estudio, al CRF, ni entrevistar al Investigador Principal para auditarlos, no tuvo acceso a otra información por no poder acceder a la carpeta regulatoria, ni al eCRF, ni a las historias de los pacientes ni al medicamento de estudio., II.28: Manifiesta que el informe de la visita inicial estuvo en manos de ILS sin ser

compartido a Scireptrials sin que pudiera conocerse por mi mandante a los fines de dar respuesta a los hallazgos de la inspección; II.29: Con posterioridad, el informe periódico EFCA 5 en febrero y noviembre 2020 se presenta informando las dos suspensiones por inclusión errónea no informadas en la primera visita de monitoreo y la suspensión del reclutamiento por parte de ANMAT.

Que, al respecto, el área técnica indica que la Disposición ANMAT N° 6677/10 en su punto 12.2.1(X) aclara que el informe de visita de monitoreo de inicio debe estar presente antes del inicio del estudio. Acorde a lo establecido en la disposición aprobatoria de este estudio. Cabe señalar asimismo que la disposición aprobatoria DI-2018-2435-APN-ANMAT#MSYDS dice en su artículo 6° que de acuerdo a lo dispuesto en el punto 3.11, Sección C, Anexo de la Disposición ANMAT N° 6677/10, la firma Scireptrials SRL., quien conducirá el ensayo clínico en la República Argentina, quedará sujeta a la citada normativa, asumiendo todas las responsabilidades que corresponden al patrocinador en materia administrativa, contravencional y civil no pudiendo eximirse de las mencionadas responsabilidades ni aun en el supuesto de haber transferido total o parcialmente la realización de las funciones que le corresponden en tal carácter.

Que en relación con el apartado II.13 del descargo a firma Scireptrials SRL manifiesta: “El Estudio Clínico se dio inicio formalmente en fecha 10 de junio de 2019. Durante este primer periodo, el Laboratorio Sophia e ILS se encargaron de registrar y monitorear lo ocurrido durante la primera parte del Estudio Clínico y durante este tiempo mi mandante únicamente realizaba los trámites administrativos frente a la ANMAT y la importación de los medicamentos, como fuera facultado en la Carta de Delegación. Cabe destacar que aun iniciado el Estudio Clínico mi mandante no podía acceder al Centro ni contactarse con el Investigador Principal ya que este contacto no había sido provisto por ILS y bajo sus expresas instrucciones no se le asignó a mi mandante la facultad de visitar y monitorear el Centro...”.

Que el área técnica considera que para la Administración Nacional es la firma SCIREPTRIALS S.R.L. quien tomó la responsabilidad de conducir el ensayo clínico en la República Argentina y en caso de que el máximo responsable en el país no pueda acceder al centro, no poder contactarse con el Investigador Principal que está bajo su responsabilidad, ni acceder a la información relevante de este estudio pudo afectar la seguridad del estudio, los derechos de los participantes y la calidad de los datos.

Que con relación a lo expuesto en el descargo del Patrocinador en los apartados II.14 y II.15: “II.14. La situación de la inclusión errónea fue advertida por SCIREPTRIALS S.R.L. en una conversación telefónica el 30 de julio de 2019 que fuera documentado en la minuta del Anexo IX - Reporte telefónico. “En consecuencia, mi mandante solicitó a ILS que atento al peligro de las inclusiones erróneas de los pacientes previo al inicio del Estudio Clínico, este evento justificaba no sólo un primer contacto de mi mandante con el Centro sino que planteaba la conveniencia de cerrar el Centro respecto de este Estudio Clínico en particular, de conformidad con el correo de fecha 30 de julio de 2019, adjunto al presente como Anexo X - correo electrónico 4. II.15. Frente a este planteo, en seguimiento de dicha conversación telefónica y en respuesta al correo electrónico antes mencionado, ILS explicó que no resultaba necesario hacer el sometimiento del informe EFCA5 al ANMAT ya que no resultó afectada la seguridad de los pacientes ni sus derechos, y que los pacientes: “(a) No corrieron un riesgo por haber sido ingresados en el estudio, (b) No se afectaron sus derechos porque de alguna manera se cuenta con un ICF firmado, y (c) por otro lado, con el estatus actual del centro, de ninguna manera estamos en situación de tener que cerrarlo”.

Que el área técnica considera que todos los desvíos al protocolo deben ser informados a esta Administración Nacional en los informes de avances correspondiente, desvíos mayores que hayan afectado los derechos o la seguridad de los participantes y desvíos menores reiterados a pesar de haberse advertido al investigador de su ocurrencia deben notificarse en el plazo de 10 días hábiles de haberse tomado conocimiento de ellos. Por otra parte, en la disposición 6677/10 sección C, punto 15.2 se aclara que “El patrocinador deberá suspender la investigación en un centro en el que haya verificado desvíos graves o reiterados al protocolo que hayan afectado la seguridad de los participantes, e informarlo a esta Administración.” Siempre es un potencial riesgo para un participante que va a recibir medicación en estudio ser incluido en un ensayo clínico sin cumplir los criterios de

elegibilidad.

Que en el apartado II.32 de su descargo Scireptrials S.R.L. aduce que los Hallazgos (9, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 21, 22) en todo o en parte a excepción de lo que compete a las obligaciones de monitoreo de un patrocinador por sección C 13 de la Disposición ANMAT N° 6677/10 - no le resultan imputables.

Que al respecto el área técnica sostiene que el patrocinador es responsable de seleccionar investigadores calificados por formación, capacitación y experiencia; y centros de investigación que cuenten con todos los recursos que se necesiten para el adecuado desarrollo del estudio de farmacología clínica y además el patrocinador es responsable de capacitar al investigador y su equipo sobre los procedimientos del estudio, productos en investigación y los requisitos aplicables, por lo tanto no está exento de responsabilidad en todos los puntos nombrados. Por otra parte, los procedimientos fueron realizados de acuerdo a la normativa, una vez recibidas las respuestas al acta, las mismas son evaluadas con detenimiento y volcadas en el informe técnico final, con una descripción clara y objetiva de los hallazgos de la inspección, basada en el acta de inspección tal como lo solicita la Disposición 6677/10 en su sección C, punto 11.1. y en la sección D, punto 11.2. refiere “En el informe técnico deben constar las observaciones realizadas durante la inspección y describir en detalle la naturaleza y el alcance de la inspección y las respuestas brindadas por las partes al acta de inspección, de manera ordenada.”

Que la firma sumariada en los apartados II.34, II.35, II.37 del descargo sostiene que no amerita la instrucción de un proceso sumario contra ella por los presuntos incumplimientos manifestados, aduce que no se tuvo en cuenta que los hallazgos descriptos en el Informe Técnico fueron subsanados durante el transcurso del Estudio Clínico, sin implicar afectación alguna a los derechos de los pacientes, una lesión o perjuicio demostrado a los pacientes, o al bien jurídico tutelado por la Disposición 6677/10 que en otros casos, los incumplimientos son formales y subsanables, por lo que no justifica sanción alguna, que la firma Scireptrials actuó en buena fe y ajustado a derecho en todo momento, ejerciendo su rol como patrocinante local de acuerdo a lo acordado con el Laboratorio Sophia e ILS y considera que el inicio de sumario es erróneo; por ello solicita se archive las actuaciones y considera que se configuraron los presuntos incumplimientos a la Sección C puntos; 3.3; 3.4; 3.14; 8.3.1; 11.1; 12.2.1 (i,p,r,t,x) en función del punto 12.1.1 y 12.1.2 Sección C; 12.3.1 (f) y 13 de la Disposición ANMAT 6677/10 plantea la nulidad de la Disposición ANMAT N° 4085/21.

Que el área técnica considera que en el Informe técnico final se describen de manera clara los múltiples desvíos al protocolo que pusieron en riesgo a la seguridad de los participantes, los hallazgos reiterados en relación al proceso de consentimiento informado que afectan a los derechos de los sujetos participantes y como en el descargo se registra en los puntos anteriormente analizados se ve reflejado las dificultades del patrocinante local de cumplir con lo requerido por las normas nacionales para poder conducir el ensayo clínico en el país; por lo tanto, la propuesta de resultado en el informe técnico final de Instar a sumario a la firma Scireptrials S.R.L sigue siendo un resultado pertinente con la calidad de los hallazgos encontrados durante la inspección y las respuestas al acta de inspección debidamente analizadas. En el expediente de inspección EX-2019-101731806- -APN-DGA#ANMAT pueden encontrarse todos los documentos que apoyan los hallazgos descriptos en el acta de inspección y en el Informe Técnico Final.

Que con respecto al considerando III A: Punto (i) del descargo el patrocinador extranjero fue responsable de seleccionar investigadores calificados por formación, capacitación y experiencia; y centros de investigación que cuenten con todos los recursos que se necesiten para el adecuado desarrollo del estudio de farmacología clínica, y proporcionando desde un inicio al investigador todos los documentos necesarios para conducir adecuadamente el estudio.

Que la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos en la evaluación del descargo reitera lo aprobado por la disposición aprobatoria del estudio DI-2018-2435-APNANMAT#MSYDS dice que: “ARTICULO 6°.- Establécese que de acuerdo a lo dispuesto en el punto 3.11, Sección C, Anexo de la Disposición ANMAT N° 6677/10, la firma SCIREPTRIALS SRL., quien conducirá el ensayo clínico en la República Argentina, quedará sujeta a la citada normativa, asumiendo todas las responsabilidades que corresponden al patrocinador en materia administrativa, contravencional y civil no

pudiendo eximirse de las mencionadas responsabilidades ni aun en el supuesto de haber transferido total o parcialmente la realización de las funciones que le corresponden en tal carácter.”

Que, por lo tanto, la responsabilidad de quien conducirá el ensayo clínico en la Argentina es de la firma Scireptrials S.R.L.

Que luego, se aclara sobre la frase “...si bien el Investigador Principal no contaba con experiencia en investigaciones clínicas en específico, siendo este su primero...” que el Dr. Scorsetti fue aprobado como investigador principal para conducir el estudio de acuerdo a lo requerido por la normativa nacional vigente por el Comité de Ética y por esta Administración Nacional.

Que las dificultades del patrocinador local para poder acceder correctamente a los documentos e información del estudio deberían haberse reportado a esta administración en tiempo y forma, para evitar poner en riesgo la calidad de los datos del estudio y tener conocimiento sobre si había alguna información relevante de seguridad que debiera ser oportunamente notificada a esta Administración Nacional.

Que en el punto Punto (ii) el patrocinante aduce que el Centro y el Investigador Principal habían ya sido capacitados por el patrocinador extranjero (entiéndase, ILS - Laboratorio Sophia) y que ello quedó evidenciado en la Respuesta al Acta de Inspección en el reporte de visita de inicio (adjunta como Anexo XVI registro de entrenamientos)

El área técnica indica que el Patrocinante responde en las respuestas al Acta de Inspección que “No se cuenta con registro de entrenamiento con fecha previa a la inclusión del primer paciente. Se tenía conocimiento de dicha observación por lo que se entrenó y documentó el entrenamiento durante la primera visita de monitoreo que se llevó a cabo los días 25Julio, 26Julio, 31Julio, 01Agosto y 02 Agosto 2019.” El equipo de colaboradores del Investigador principal que va a participar del ensayo clínico, realizar procedimientos del estudio específicos y tener contacto con el participante debe estar entrenado en todos los procedimientos del estudio antes de comenzar el ensayo clínico.

Que con relación al entrenamiento del equipo de colaboradores del investigador principal la Disposición ANMAT N° 6677/10 determina que la misma debe realizarse antes del inicio del estudio, acorde a lo solicitado por la normativa. Esta falta de entrenamiento se vio reflejada en los hallazgos de la inspección como por ejemplo en los hallazgos del procedimiento de Consentimiento Informado, documentación regulatoria, Delegación de funciones y procedimientos del estudio.

Que en el considerando III.B: Los Hallazgos 1, 2, 3, 7, 8, 10 y 19 hacen referencia al manejo de la documentación en la que tiene responsabilidad el sponsor. En relación a las responsabilidades del patrocinador extranjero se aclara el punto (i): Se reitera lo aprobado por la disposición aprobatoria del estudio DI-2018-2435-APN-ANMAT#MSYDS que dice: “ARTICULO 6°.- Establécese que de acuerdo a lo dispuesto en el punto 3.11, Sección C, Anexo de la Disposición ANMAT N° 6677/10, la firma Scireptrials SRL., es quien conducirá el ensayo clínico en la República Argentina, quedará sujeta a la citada normativa, asumiendo todas las responsabilidades que corresponden al patrocinador en materia administrativa, contravencional y civil no pudiendo eximirse de las mencionadas responsabilidades ni aun en el supuesto de haber transferido total o parcialmente la realización de las funciones que le corresponden en tal carácter.”

Que, por lo tanto, las responsabilidades de quien conducirá el ensayo clínico en la Argentina son de la firma Scireptrials S.R.L. Punto (II): Los hallazgos fueron respecto a falta de documentación que debería encontrarse disponibles en el centro antes del estudio y durante el estudio y no a tener acceso al archivo durante la inspección. Toda la documentación faltante que consta en acta no fue aportada durante los 4 días de inspección y la normativa nacional vigente es taxativa respecto a la documentación que se debe encontrar presente en el centro antes, durante y al finalizar un ensayo clínico. El patrocinador es responsable de implementar un proceso regular y continuo de control de calidad del estudio clínico y entre este proceso se encuentra el asegurarse que toda la documentación se encuentre disponible en el centro de investigación.

Que con relación al Punto (IV), el área técnica reitera que según lo dispuesto en la disposición aprobatoria del estudio DI-2018-2435-APNANMAT#MSYDS la firma SCIREPTRIALS SRL.es quien conducirá el ensayo



clínico en la República Argentina, quedando sujeta a los preceptos de la Disposición ANMAT N° 6677/10, asumiendo todas las responsabilidades que corresponden al patrocinador en materia administrativa, contravencional y civil no pudiendo eximirse de las mencionadas responsabilidades.

Que el Hallazgo 8 del Informe Técnico Final dice “Faltan los certificados de acreditación de calidad del laboratorio local (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C 12.2.1 (r))”. Respecto al certificado de acreditación de calidad del laboratorio es un documento solicitado por la normativa nacional.

Que, Por otro lado, en las respuestas al Acta de inspección se aclara por parte del patrocinante que “El patrocinador tenía conocimiento de este hallazgo”. Esto se considera una falta moderada.

Que con relación a la falta de registro de la evaluación de vulnerabilidad en las historias clínicas se considera una falta grave. La evaluación de la vulnerabilidad debe realizarse entrevistando al potencial participante durante el inicio del proceso de toma de consentimiento informado y no durante la lectura de la Historia Clínica como se aclara en el descargo de la siguiente manera “no detectándose vulnerabilidad alguna en los pacientes por lo que surgía de su historia clínica.” Este hallazgo es consecuencia directa de la falta de entrenamiento en la normativa nacional vigente antes de iniciar el estudio.

Que respecto al manejo y envío de muestras que ya fue preguntada y contestada por acta y en este descargo que “El sitio ya contaba con un procedimiento de toma/envío de muestras”, cabe señalar que debieron tener en cuenta que cada ensayo clínico va a contar con procedimientos específicos dependiendo de la muestra a tomar o a enviar y dependiendo de los procedimientos que se van a realizar en dicha muestra, por lo tanto, un centro puede contar con un procedimiento general pero debe contar con instrucciones para la obtención y envío de muestras requeridos por el protocolo antes del inicio del estudio.

Que, sobre la llegada de la medicación del estudio al centro previo a la visita de inicio, se aclara que el personal del estudio debe estar entrenado en el protocolo y el manejo de la medicación del estudio de manera previa a que llegue la medicación del estudio al centro; la medicación del estudio no debe encontrarse en un centro que aún no ha sido iniciado el estudio.

Que, por último, todo el personal delegado en el estudio, acorde a lo solicitado en la normativa nacional vigente debe tener firmada 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 ANMAT, previamente al inicio del estudio.

Que en el Punto (v) se indica que: El hallazgo que consta en el informe técnico final respecto a las notificaciones al Comité de Ética es el siguiente: “2. Falta de comunicación a la Administración Nacional y al Comité de Ética la decisión del Patrocinante de cerrar temporalmente el reclutamiento de nuevos sujetos.”, la normativa es clara en la sección C punto 3.14 respecto a que cuando el patrocinador identifique un incumplimiento reiterado, persistente o grave del protocolo por parte de un investigador, deberá suspender el estudio en el centro y notificarlo en forma inmediata al CEI y a la ANMAT.

Que en el descargado apartado III.C: Apartados III.39, III.40 Scireptrials S.R.L. indica que realizó toda gestión requerida para adecuar el estudio clínico a las buenas prácticas clínicas una vez que fuera permitido acceso al Centro y al tener contacto con el investigador, al tomar conocimiento de la suspensión, de la inspección y de otras irregularidades ejerció su rol como patrocinador frente a ILS y sometió ante esa ANMAT oportunamente las notificaciones pertinentes.

Que la firma sumariada sostiene que, según surge de la normativa aplicable, se establece que, ante la identificación de un incumplimiento reiterado, persistente o grave del protocolo por parte de un investigador, el patrocinador deberá suspender el estudio en el centro y notificarlo en forma inmediata al CEI y a la ANMAT. En definitiva, la gestión fue realizada por el patrocinador local pero desincentivada por el patrocinador extranjero el evento fue notificado por el Investigador al CEI, dicha comunicación fue efectuada en el informe EFCA5 de forma posterior.

Que con relación a estas manifestaciones del patrocinador el área técnica indicó que fue la suspensión de reclutamiento observada en la carta de seguimiento de visita de monitoreo con fecha 26 agosto 2019 donde consta que “se decide detener temporalmente el reclutamiento de nuevos sujetos.”, siendo esta decisión de suspensión de

reclutamiento la cual no fue debidamente notificada ni al CEI ni a la ANMAT.

Que, al respecto, se vuelve a indicar que la firma SCIREPTRIALS SRL., por ser quien conducirá el ensayo clínico en la República Argentina asume todas las responsabilidades que corresponden al patrocinador en materia administrativa, contravencional y civil no pudiendo eximirse de las mencionadas responsabilidades.

Que con relación a los dichos expuestos por el patrocinador en los apartados III.41, III.42, III.44 de su descargo la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos manifiesta que con relación a las responsabilidades del CEI se tomaron las medidas correspondientes.

Que se analizan los apartados III. 43, III.45.III.46, II.47, III.48, III.49, III.50 del descargo en los cuales la imputada manifiesta que las irregularidades no constaban con gravedad suficiente para realizar una suspensión con suficiente entidad para ser comunicada a esa ANMAT o al CEI. “Las obligaciones de mi mandante como patrocinador local estaban sujetas a las expresas indicaciones del patrocinante extranjero que no sólo es el laboratorio que está desarrollando el medicamento bajo estudio sino que a su vez es quien cuenta con el interés financiero y económico de llevar a cabo el estudio bajo su control siendo mi mandante contratado únicamente para ejercer la representación local del patrocinador en el extranjero y ejerciendo las facultades que si se le fueron delegadas y contratadas a esos fines, no sólo estaba mi mandante limitado contractualmente para ejercer actuaciones ante esa ANMAT ni contaba con poder con facultades amplias para realizar dichas gestiones en contraposición de las instrucciones de ILS y el Laboratorio Sophia, sino que sólo contaba con obligación de monitorear acorde la Carta de Delegación pero no por Contrato sin haber recibido instrucciones de monitoreo ni pudiendo ejercer fácticamente dicha obligación si se entendiera exigible dado que el patrocinador extranjero no le brindó acceso al Centro ni contacto con el equipo investigador oportunamente, mi mandante solicitó monitorear personalmente el Centro y la documentación sin éxito, informó al patrocinador extranjero que representaba que ante irregularidades debía suspenderse el Centro, y finalmente, revisó los informes de monitoreo; que el patrocinador extranjero en sí y a través de sus monitores ejercieran el rol de patrocinador, efectuando así en Respuesta al Acta de Inspección acciones que permitan subsanar las omisiones detectadas en la inspección.; mi mandante ejerció también toda gestión correspondiente a presentar los informes RAMSI y EFCA en los períodos dispuestos en la Disposición 6677, mostrando su debida diligencia frente a lo establecido en el régimen”, finalmente considera que los antecedentes de hecho y derecho no fueron debidamente valorados al momento de emitirse la Disposición 4085/21.

Que, por su parte, el área técnica detalla los hallazgos por los cuales se suspendió el reclutamiento en esa visita de monitoreo: “Se evidenciaron varios hallazgos relacionados con la firma y archivo del formato, que derivaron en desviaciones, y requirieron el re-consentimiento de los sujetos. • se observaron deficiencias en la documentación del proceso que fueron ampliamente discutidas durante la visita. • Desviaciones Sujetos 12203001, 12203002, 12203003, 12203004, 12203005, 12203006, 12203007, 12203008, 12203009, 12203010, 12203011, 12203012, 12203013, 12203014, 01220315, 01220316, 01220317, 018, 019, 020- Visitas de, ¡Escrutinio y Basal!: • Durante la visita de monitoreo se identificaron varias desviaciones relacionadas con el consentimiento, los criterios de elegibilidad, procedimientos del estudio y delegación de responsabilidades de carácter menor, mayor y crítica en las visitas de los sujetos listados. Descontinuación y Fallas de Escrutinio Sujetos 12203001, 12203002, 12203003, 12203004, 12203005, 12203006, 12203007, 12203008, 12203009, 12203010, 12203011, 12203012, 12203013, 01220315, 01220316, 01220317 y 12203014/014, 018, 019, 020: • Las desviaciones al criterio de elegibilidad de la PIO no controlada terapia doble y la toma de la PIO a las 9am en visita basal se constituyeron en causal de descontinuación y fallas de escrutinio de los sujetos. Por favor Se solicita a los investigadores completar las descontinuaciones y fallas de escrutinio lo más pronto posible, y notificar al CEI de inmediato. Durante la visita de monitoreo, los sujetos 12203001, 12203002, 12203003, 12203011, 12203016, 12203017 fueron descontinuados del estudio junto con el sujeto 12203006 quien retiró consentimiento y los sujetos 12203014 (no completó visita basal, número de aleatorización fue asignado antes por error) y 018 fueron declarados como fallas de escrutinio. Queda pendientes las descontinuaciones de los sujetos 12203004, 12203005, 12203007, 12203008, 12203009, 12203010, 12203012, 12203013, 012203015.”

Que en los hallazgos en la vista de monitoreo se documentaron las desviaciones mayores y críticas, fallas en la inclusión de los participantes, archivo de documentación y proceso de toma de consentimientos informados, esto se contraponen con las argumentaciones expuestas en el descargo sobre "...las irregularidades no constaban con gravedad suficiente...".

Que respecto a las dificultades del patrocinante con el monitoreo realizado por el Laboratorio Sophia se reitera nuevamente que en la disposición aprobatoria de este estudio se establece "que de acuerdo a lo dispuesto en el punto 3.11, Sección C, Anexo de la Disposición ANMAT N° 6677/10, la firma SCIREPTRIALS S.R.L., quien conducirá el ensayo clínico en la República Argentina y quedará sujeta a la citada normativa, asumiendo todas las responsabilidades que corresponden al patrocinador en materia administrativa, contravencional y civil no pudiendo eximirse de las mencionadas responsabilidades ni aun en el supuesto de haber transferido total o parcialmente la realización de las funciones que le corresponden en tal carácter."

Que por lo tanto, 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 cuando el patrocinador sea una firma extranjera y delegue la conducción y realización del estudio en el país en una organización de investigación por contrato, ésta quedará sujeta a los términos de la Disposición ANMAT N° 6677/10 en su calidad de patrocinador del estudio, asumiendo todas las responsabilidades que correspondan en materia administrativa, contravencional y civil.

Que con relación al considerando III.D del descargo de la firma sumariada "inexistencia de presunto incumplimiento respecto de las facultades de monitoreo" la dicente manifiesta que realizó toda gestión requerida para adecuar el estudio clínico a las buenas prácticas clínicas una vez que fuera permitido acceso al Centro y al tener contacto con el investigador. Al tomar conocimiento de la suspensión, de la inspección y de otras irregularidades, ejerció su rol como patrocinador frente a ILS y sometió ante la ANMAT oportunamente las notificaciones pertinentes; la imputada considera que esta ANMAT sustentó su decisión sin tener en consideración la respuesta al Acta de Inspección y a la documentación que acreditaba el cumplimiento de las formalidades exigidas por la Inspección y que no consideró que la mayoría de los hallazgos de la inspección fueron formales y subsanadas al momento de la emisión de la disposición que instruye sumario, tornando abstracto la persecución a mi mandante de los incumplimientos antes mencionado sumando que no ha demostrado ni se han afectado o lesionado ni persiste riesgo alguno a los derechos de los pacientes y de terceras partes, ni el bien jurídico tutelado.

Que al respecto, el área técnica señala que conforme a lo que establece la Disposición ANMAT N°6677/10 en su sección C, punto 13.1 se establece que "El patrocinador es responsable de implementar un proceso regular y continuo de control de calidad del estudio clínico, denominado monitoreo." y de acuerdo a lo aprobado por la Administración Nacional en la disposición aprobatoria de este estudio se establece que la firma SCIREPTRIALS SRL., por ser quien conducirá el ensayo clínico en la República Argentina asumiendo todas las responsabilidades que corresponden al patrocinador.

Que se detallan los hallazgos de la inspección que se encuentran en el Informe Técnico Final que no fueron detectados por monitoreo: Hallazgos de la inspección: Los participantes 01 y 02 fueron enrolados antes de la visita de inicio del estudio; falta de documentación y registro en las Historias clínicas de la evaluación de vulnerabilidad en todos los participantes; firma del participante 17 de Consentimiento informado con testigo sin ser considerado vulnerable; falta de firma en la evolución de la Historia Clínica (HC) de quien realizó el procedimiento de la toma de consentimiento informado de los participantes 01, 04, 05, 06, 07, 08, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, y de los re consentimiento de los participantes 01, 02, 03, 04, 07, 08, 11, 12, 13 y 15; el proceso de toma de consentimiento informado no se realiza ni se documenta acorde a lo solicitado por la normativa nacional vigente en ninguno de los participantes; el participante 09 fue mal incluido en el estudio; falta de documentación que acredite el cumplimiento o no de los criterios de elegibilidad: - Participación en otro estudio de investigación clínica  $\leq$  30 días antes de la visita de escrutinio. - Que no puedan cumplir con su asistencia a las citas o con todos los requerimientos del protocolo. - No sean capaces de suspender de

forma segura sus medicamentos hipotensores oculares para el periodo de lavado a criterio del IP. - Trauma. ocular  $\leq$  6 meses antes del estudio. -Infección ocular/inflamación  $\leq$  3 meses antes del estudio. -Hipersensibilidad conocida a medicamentos BB (ej. timolol), AA (ej. brimonidina), IAC (ej. dorzolamida), derivados de la sulfonamida, o a alguno de los componentes de los medicamentos del estudio - Uso sistémico o tópico de corticoesteroides. En los participantes 01, 09, 11, 25, 26, 27 y 28. 22. Falta de documentación que acredite participación adecuada en la conducción del estudio por parte del Investigador Principal; envío de la medicación de estudio al centro previo a la visita de inicio y delegación de funciones. El considerando III.E: Respecto a lo desarrollado en el apartado III.76, todos los hallazgos de la inspección, las fallas de monitoreo y los desvíos al protocolo mayores y críticos, la suspensión de enrolamiento, las faltas de notificaciones al CEI y a la ANMAT que afectaron los derechos de los participantes, pusieron en riesgo la seguridad de los sujetos y afectaron a los datos del estudio sucedieron con anterioridad al inicio de la Pandemia por COVID-19 y en consecuencia al Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio.

Que con relación a lo dispuesto en el artículo 8° de la Disposición ANMAT N° 4085/21 que indicó al Patrocinador SCIREPTRIALS S.R.L. que en el marco del ensayo clínico aprobado por Disposición ANMAT N° DI-2018-2435-APN-DGA#MSYDS debe rechazar los datos generados en el centro Instituto Scorsetti.

Que sobre la indicación realizada por la firma Scireptrails S.R.L. en el artículo 8° de la Disposición DI-2021-4085- APN-ANMAT#MS en el documento GEDO IF-2021-54845351-APN-DTD#JGM, la firma Scireptrials S.R.L. rechaza todos los datos generados en el Centro Instituto Scorsetti; por lo tanto, reconoce en este punto que los procesos del estudio no fueron llevados a cabo acorde a lo establecido por el protocolo y a las buenas prácticas clínicas para poder establecer resultados a partir de los datos generados.

Que luego, la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos evalúa el descargo presentado por el Investigador Principal, DANIEL HORACIO SCORSETTI documento GEDO IF-2021-54509109-APN-DGA-ANMAT; asimismo petitionó sobre la restricción del artículo 5° de la Disposición DI-2021-4085-APN-ANMAT#MS, presentación agregada como RE-2020-49544995-APN-DGDYD#JGM conforme se informa en el documento GEDO PV-2021-68675835-APN-CS#ANMAT, respecto de la cual también se realiza su evaluación.

Que el Investigador Principal alega con relación al hallazgo número 1 sobre visita de monitoreo la inexistencia de tal incumplimiento por considerar que se trató de una confusión terminológica utilizada por las dos monitoras intervinientes en el estudio, discrepa con el Informe Técnico Final manifestando que no existió ningún hallazgo que ameritaba el inicio de un sumario.

Que, al respecto, la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos en la evaluación del descargo procede a reafirmar los hallazgos de inspección: 1- Informe de Visita de monitoreo de inicio no disponible en el centro antes del inicio del estudio y posterior a esta. (Disposición ANMAT 6677/10Sección C, punto 12.2.1(x) ,12.3.1 (ff).) Dicho hallazgo fue reconocido tanto por el IP en la respuesta al Acta de Inspección donde consta “Se aclara que dicha carta no fue enviada al sitio por parte del monitor, por dicho motivo se genera la Nota al Archivo con fecha 04 Feb 2020 y se archiva el reporte como soporte de la visita el día 11 febrero 2020. Cabe resaltar que esta omisión solamente se presentó en la visita de inicio ya que todas las visitas de monitoreo posteriores, cuentan con cartas de confirmación y seguimiento y se localizan entre los archivos del sitio y del patrocinador.”

Que en la visita de Inicio se registra en la planilla que se realizó el 05 junio 2019, el enrolamiento del primer participante fue el 07 mayo 2019, como la carta de seguimiento de la visita de inicio nunca estuvo presente en el archivador, se generó la Nota al Archivo el 04 febrero 2020 y se lo archiva el 11 febrero 2020. Por lo cual dicho informe no estuvo archivado conforme los establece la Disposición ANMAT 6677/10 Sección C: 12.2.1. Los siguientes documentos deben estar disponibles antes del inicio del estudio: (x) informe de visita de monitoreo de inicio; 12.3.1. Los siguientes documentos deben estar disponibles durante el estudio: (ff) Informes o notas del

monitor.

Que en el punto 2 del descargo el Investigador Principal sostiene que no se configuró una suspensión del estudio que deba ser comunicada a la ANMAT, indicando que oportunamente se informó que por omisión no se notificó a la ANMAT sobre la suspensión y agrega que considera que conforme surge de la norma Sección C punto 3.14 Disposición ANMAT 6677/10 sólo se tiene que comunicar las suspensiones del estudio cuando existan incumplimientos reiterados, persistentes o graves.

Que sobre este punto el área técnica indica que la falta se configura toda vez que no se comunicó a la Administración Nacional y al Comité de Ética respecto de la decisión del Patrocinante de cerrar temporalmente el reclutamiento de nuevos sujetos (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C, punto 3.14) conforme la siguiente circunstancia: se observó una carta de seguimiento de visita de monitoreo con fecha 26 ago 19 donde consta: Desviaciones Sujetos 12203001, 12203002, 12203003, 12203004, 12203005, 12203006, 12203007, 12203008, 12203009, 12203010, 12203011, 12203012, 12203013, 12203014, 01220315, 01220316, 01220317, 018, 019, 020- Visitas de Escrutinio y Basal: Durante la visita de monitoreo se identificaron varias desviaciones relacionadas con el consentimiento, los criterios de elegibilidad, procedimientos del estudio y delegación de responsabilidades de carácter menor, mayor y crítica en las visitas; de los sujetos listados. Lo que motivo a que: “se decide detener temporalmente el reclutamiento de nuevos sujetos. Se le permitirá la inclusión de 3 sujetos, el monitor completará la verificación de las visitas de estos sujetos y si todo se encuentra bien, el reclutamiento será re-abierto”. Y una “carta de reapertura de reclutamiento” con fecha 11 oct 19 que informa que “Sirva la presente para notificarle que después de haber realizado su visita la monitorea Luz Dary Laverde los días 01y 02 de octubre de 2019 (...) hemos llegado a la decisión de reabrir el reclutamiento en su centro a partir de este momento a una razón de hasta 3 sujetos por semana”.

Que el área técnica indica que, dicho hallazgo fue reconocido tanto por el IP en la respuesta al Acta de Inspección: en la cual manifestó que por omisión no se notificó al EC sobre la suspensión de reclutamiento, sin embargo, actualmente ya se ha hecho la notificación al EC con fecha 14 Feb 2020.

Que la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos señala que la notificación de la conducta que se tomó en el Centro respecto a la suspensión del reclutamiento no fue realizada conforme lo establece la Disposición ANMAT 6677/10 Sección C: 3.14. Cuando el patrocinador identifique un incumplimiento reiterado, persistente o grave del protocolo por parte de un investigador, deberá suspender el estudio en el centro y notificarlo en forma inmediata al CEI y a la ANMAT. Disposición ANMAT 6677/10 Sección B: 8.4. El patrocinador deberá comunicar a la ANMAT los siguientes desvíos del protocolo en el plazo de 10 días hábiles de haber tomado conocimiento de ellos: (a) desvíos mayores que hayan afectado los derechos o la seguridad de los participantes; (b) desvíos menores reiterados a pesar de haberse advertido al investigador de su ocurrencia.

Que en el punto 3 del descargo el Investigador Principal sostiene que se contaba con la carta compromiso exigida por la norma, que se trata de un evento resuelto manifiesta que discrepa con la imputación por considerar que no se configura el incumplimiento de la Disposición ANMAT N°6677/10 Sección C punto 2.5 y 12.2.1 (i) ya que sostiene que las exigencias se encontraban cumplidas toda vez que su carta compromiso se encontraba firmada desde un principio y el equipo de colaboradores conocía y tenía compromiso y conocimiento del protocolo, la Declaración de Helsinki y las pautas del Régimen BPC-EFC, aduce que puede entenderse que sólo exige una carta compromiso por parte del IP y de su equipo y la norma se encuentra escrita en singular.

Que, al respecto, el área técnica indica que al momento de la inspección 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 ANMAT se encuentra sólo firmada por el investigador principal (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C, punto 2.5 y 12.2.1 (i)).

Que el área técnica aclara que dicho hallazgo fue reconocido tanto por el IP en la respuesta al Acta de Inspección: Dichas cartas no fueron firmadas y archivadas por omisión, actualmente han sido archivadas las cartas del resto del equipo como se enlista a continuación: Dr. Mateo Agustín Carpio Toral el 12Feb2020 Dra. Paola Michelle

Castillo Peña el 12Feb2020 Dr. Carlos Mario Cabral Barros el 12Feb2020 Lic. Silvana Maria Affranchino el 12Feb2020 Maria Lourdes Scorsetti el 02Mar2020 El resto del personal (Luis Lozano Castillo, y Luciano Daniel Scorsetti y Maria Micaela Scorsetti) ya no son parte del personal del estudio.

Que la firma de 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 ANMAT no fue realizada conforme lo establece la Disposición ANMAT 6677/10 Sección C: 2.5. “El investigador y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en este Régimen, los requisitos de la autoridad sanitaria competente y el protocolo del estudio. El investigador y sus colaboradores deben estar familiarizados con la información disponible de los productos en investigación”. 12.2.1. “Los siguientes documentos deben estar disponibles antes del inicio del estudio: (i) carta de compromiso del investigador y su equipo a cumplir con el protocolo (título del estudio) y a respetar la Declaración de Helsinki y el Régimen BPC-EFC de ANMAT.”

Que luego, el investigador principal en el punto 4 de su presentación sostiene que con relación al hallazgo N° 4 falta de entrenamiento en la normativa vigente nacional de todo el equipo de investigación a excepción de Scorsetti Daniel, Carpio Toral, Affranchino y Scorsetti María Lourdes , se trata de un hallazgo genérico que consigna sustento fáctico, agregando que en su oportunidad se informó que el personal faltante completaría dicho entrenamiento.

Que el área técnica considera con relación a la falta de entrenamiento que el citado hallazgo fue reconocido por el IP en la respuesta al Acta de Inspección: El personal faltante completará el entrenamiento conforme a la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que en consecuencia la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos considera que ante la falta adecuada del entrenamiento en la normativa nacional vigente no se cumplió lo que establece la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 2.3. “El investigador puede constituir un equipo de colaboradores calificados y entrenados en todos los requisitos aplicables para llevar a cabo la investigación y, en tal caso, puede delegar algunas de sus funciones, pero no sus responsabilidades a los miembros del equipo. La aptitud de los colaboradores debe estar documentada en sus currículos vitales actualizados”; 2.5. “El investigador y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en este Régimen, los requisitos de la autoridad sanitaria competente y el protocolo del estudio. El investigador y sus colaboradores deben estar familiarizados con la información disponible de los productos en investigación.”

Que en el punto 5 del descargo el IP manifiesta que no existió incumplimiento en relación con el estudio de la médica Castillo Peña Paola Michelle ya que se encontraba legalmente habilitada a desarrollar prácticas profesionales de estudios de investigación como consecuencia de la carrera de posgrado de especialización en oftalmología que se encontraba realizando en nuestro país, argumenta que su título se encontraba homologado por la Universidad de Buenos Aires, sostiene que se trató de un mal entendido ocurrido en la inspección que la Dra. Castillo Peña entregó una matrícula en la cual se consigna “inhabilitante”, también indica que la reválida y su matrícula lo que no le permiten es el ejercicio libre de la profesión de médica en nuestro país y agregan que no se encontraba desplegando así la actividad sino se encontraba realizando prácticas profesionales en el marco de un estudio de investigación.

Que, al respecto, la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos sostiene que la Dra. Castillo Peña fue delegada como subinvestigadora y realizó procedimientos en posesión de una matrícula nacional “INHABILITANTE” para el ejercicio profesional, realizó toma de Consentimientos informados en los participantes 1, 2, 7, 10, 11, 12, 13 y los campos visuales de los participantes 11, 13, 16, 17 se encuentran informados por ella. (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C, punto 2.3, 2.5, 5.1.2., 6.2)

Que dicho hallazgo fue reconocido tanto por el IP en la respuesta al Acta de Inspección: IP: Paola Castillo con matrícula no habilitante por lo que se encontraba bajo supervisión del Dr. Scorsetti (IP) mientras realizaba dichas actividades, sin embargo, no se documentó en el expediente clínico que las actividades las realizó bajo supervisión del IP. Se tomarán las siguientes acciones para resolver dicho hallazgo: - El Dr. Scorsetti (IP) hará una nota aclaratoria en cada uno de los expedientes en los que la Dra. Castillo Peña realizó actividades. - Se

notificará al Comité de Ética dichas desviaciones a las buenas prácticas de documentación. Patrocinador: El patrocinador tenía conocimiento de que Paola Castillo Peña no debía realizar procedimientos médicos por lo que se solicitó delegarla como Coordinadora de Estudios el día 31 Julio de 2019 durante la primera visita de monitoreo.

Que adicionalmente, todos los sujetos listados fueron discontinuados del estudio por no cumplir con todos los criterios de elegibilidad. Por omisión, no se solicitó al IP hacer notas aclaratorias en todas las actividades realizadas por Paola Castillo y someter las desviaciones al Comité de Ética. AP: El patrocinador dará un entrenamiento al personal involucrado en el estudio (sitio y patrocinador) de buenas prácticas de documentación.

Que el área técnica sostuvo que esta situación implicó una infracción a la LEY 17.132: “Reglas para el ejercicio de la medicina, odontología y actividad de colaboración de las mismas”, ya que el Ministerio de Salud de la Nación emitió matrícula nacional “INHABILITANTE” para el ejercicio de la Medicina, Reglas para el ejercicio de la medicina, odontología y actividad de colaboración de las mismas.

Que el artículo 2° de la Ley mencionada dice “A los efectos de la presente ley se considera ejercicio: a) de la Medicina: anunciar, prescribir, indicar o aplicar cualquier procedimiento directo o indirecto de uso en el diagnóstico, pronóstico y/o tratamiento de las enfermedades de las personas o a la recuperación, conservación y preservación de la salud de las mismas; el asesoramiento público o privado y las pericias que practiquen los profesionales comprendidos en el artículo 13°;

Que, por su parte, el artículo 4° establece “Queda prohibido a toda persona que no esté comprendida en la presente ley participar en las actividades o realizar las acciones que en la misma se reglamentan. Sin perjuicio de las penalidades impuestas por esta ley, los que actúen fuera de los límites en que deben ser desarrolladas sus actividades, serán denunciadas por infracción al Artículo 208° del Código Penal.”

Que, asimismo, el artículo 5° dice “Para ejercer las profesiones o actividades que se reglamentan en la presente ley, las personas comprendidas en la misma deberán inscribir previamente sus títulos o certificados habilitantes en la Secretaría de Estado de Salud Pública, la que autorizará el ejercicio profesional otorgando la matrícula y extendiendo la correspondiente credencial. Esta deberá ser devuelta a la Secretaría de Estado mencionada cuando por cualquier circunstancia sea suspendida o anulada la correspondiente matrícula. Los interesados, en su primera presentación, deberán constituir un domicilio legal y declarar sus domicilios real y profesional. La matriculación es el acto por el cual la Autoridad Sanitaria (Secretaría de Estado de Salud Pública) otorga la autorización para el ejercicio profesional, la que podrá ser suspendida en virtud de sentencia judicial firme o de acuerdo con lo establecido en el Título VIII de la presente ley.”

Que, a su vez, el artículo 13 reza “El ejercicio de la medicina sólo se autorizará a médicos, médicos cirujanos o doctores en medicina, previa obtención de la matrícula correspondiente. Podrán ejercerla: a) los que tengan título válido otorgado por Universidad Nacional o Universidad Privada y habilitado por el Estado Nacional; b) los que tengan título otorgado por una universidad extranjera y que hayan revalidado en una Universidad Nacional; c) los que tengan título otorgado por una universidad extranjera y que en virtud de tratados internacionales en vigor hayan sido habilitados por Universidades Nacionales; d) los profesionales de prestigio internacional reconocido, que estuvieran de tránsito en el país y fueran requeridos en consultas sobre asuntos de su exclusiva especialidad. Esta autorización será concedida a solicitud de los interesados por un plazo de seis meses, que podrá ser prorrogado a un año como máximo, por la Secretaría de Estado de Salud Pública. Esta autorización sólo podrá ser nuevamente concedida a una misma persona cuando haya transcurrido un plazo no menor de cinco años desde su anterior habilitación. Esta autorización precaria en ningún caso podrá significar una actividad profesional privada y deberá limitarse a la consulta requerida por instituciones sanitarias, científicas o profesionales reconocidos; e) los profesionales extranjeros contratados por instituciones públicas o privadas con finalidades de investigación, asesoramiento, docencia y/o para evacuar consultas de dichas instituciones, durante la vigencia de su contrato y en los límites que se reglamenten, no pudiendo ejercer la profesión privadamente; f) los profesionales no domiciliados en el país llamados en consulta asistencial deberán serlo por un profesional matriculado, y limitarán su actividad al caso para el cual ha sido especialmente requerido, en las condiciones que se reglamenten; g) los

profesionales extranjeros refugiados en el país que fueron habilitados en virtud del artículo 4º, inciso f) del Decreto N° 6.216/44 (Ley 12.912) siempre que acrediten a juicio de la Secretaría de Estado de Salud Pública ejercicio profesional, y se encuentren domiciliados en el país desde su ingreso.

Que resulta muy grave irregularidad del IP que la Dra. Paola Castillo Peña por contar con matrícula no habilitante pese a que se encontraba bajo supervisión del Dr. Scorsetti (IP) no se haya documentado en el expediente clínico que las actividades las realizó bajo supervisión del IP por lo tanto no se cumplió lo que establece la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 2.3. El investigador puede constituir un equipo de colaboradores calificados y entrenados en todos los requisitos aplicables para llevar a cabo la investigación y, en tal caso, puede delegar algunas de sus funciones, pero no sus responsabilidades a los miembros del equipo.

Que la aptitud de los colaboradores debe estar documentada en sus currículos vitae actualizados conforme el punto 2.5. de la Disposición ANMAT N° 6677/10 dispone “El investigador y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en este Régimen, los requisitos de la autoridad sanitaria competente y el protocolo del estudio.”

Que el investigador y sus colaboradores deben estar familiarizados con la información disponible de los productos en investigación 5.1.2. El proceso de consentimiento informado deberá ser conducido por el investigador o un subinvestigador capacitado y autorizado para ello en la planilla de delegación de funciones.

Que por su parte el punto 6.2. de la Disposición ANMAT N° 6677/10 establece “El investigador es el responsable del proceso de obtención del consentimiento informado de todos los participantes, aun cuando haya autorizado para esta función a un subinvestigador.”

Que en el punto 6 del descargo el Investigador Principal aduce que no hubo incumplimiento en relación al entrenamiento de sus colaboradores ya que aquellos contaban con conocimiento y entrenamiento en el protocolo antes del estudio, argumenta que por un error de omisión el monitor no documentó en el training log dicho entrenamiento a la vez que agrega que todo el personal del sitio fue reentrenado en julio, considera que se pudo tratar de un mal entendido durante la inspección y que en caso de que hubiese existido algún tipo de incumplimiento en ese sentido no se trataría más que de una mera omisión formal, ya subsanada y que no ocasionó perjuicio o amenaza a los bienes jurídicos tutelados por el Régimen de Buenas Prácticas Clínicas.

Que el área técnica indica que sólo se contaban con el entrenamiento en el protocolo del IP y de Afranchino al momento del inicio del Estudio (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C, punto 2.3, 2.5, 12.2.1 (p)) Dicho hallazgo fue reconocido tanto por el IP en la respuesta al Acta de Inspección donde dice: IP: Por error el sitio comenzó con actividades de enrolamiento desde Mayo 2019, previo a la visita de inicio del estudio y de haberse completado el entrenamiento del estudio.

Que los días 05 junio y 19 junio de 2019 se llevó a cabo la visita de inicio en la cual fueron entrenados: - Dr. Daniel H. Scorsetti, IP - Dr. Mateo Carpio, Sub I - Dra. Paola Castillo, Sub I - Dr. Luis Castillo Lozano, Sub I - Lic. Silvana Afranchino.

Que todos los sujetos enrolados previo al entrenamiento del personal fueron discontinuados del estudio y las desviaciones notificadas al comité de ética y a la ANMAT.

Que dicha desviación se notificó al comité de ética el día 26 Agosto 2020.

Que en consecuencia el área técnica considera que el inicio de las actividades del protocolo en el Centro no estuvo de acuerdo a lo que establece la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 2.3 que dice “El investigador puede constituir un equipo de colaboradores calificados y entrenados en todos los requisitos aplicables para llevar a cabo la investigación y, en tal caso, puede delegar algunas de sus funciones, pero no sus responsabilidades a los miembros del equipo. La aptitud de los colaboradores debe estar documentada en sus currículos vitae actualizados”, mientras que el punto 2.5. establece “El investigador y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en este Régimen, los requisitos de la autoridad sanitaria competente y el protocolo del estudio. El investigador y sus colaboradores deben estar familiarizados con la información disponible de los productos en investigación.” Por su parte, el punto 12.2.1. determina “Los siguientes documentos deben estar disponibles antes del inicio del estudio: (p) constancia de entrenamiento del estudio al



investigador y su equipo.”

Que, posteriormente, en el punto 7 del descargo el IP manifiesta que el hallazgo referido a “Falta de instrucciones para la obtención y envío de muestras requeridos por el protocolo antes del inicio del estudio (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C, punto 3 y 12.2.1 (t))” se trata de una responsabilidad del Patrocinador considerando que se trata de una omisión meramente formal.

Que en el informe se observó que el procedimiento de estudio para la toma de muestra contiene la fecha 19 julio 2019, fecha posterior a la incorporación del primer participante (7 mayo 2019).

Que dicho hallazgo fue reconocido por el Patrocinador en la respuesta al Acta de Inspección: Patrocinador: El sitio ya contaba con un procedimiento de toma/envío de muestras, sin embargo, no estaba documentado el proceso. El día 19 Julio 2019 se obtuvo el procedimiento por documentado. Por lo cual el inicio de las actividades del protocolo en el Centro no estuvieron de acuerdo lo que establece la Disposición ANMAT 6677/10 Sección C: 12.2.1. Los siguientes documentos deben estar disponibles antes del inicio del estudio: (t) instrucciones para la obtención y envío de muestras, si corresponde.

Que en relación al hallazgo 8 “Faltan los certificados de acreditación de calidad del laboratorio local (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C 12.2.1 (r))” el Investigador Principal sostuvo que se trata de una omisión formal.

Que el área técnica indica que dicho hallazgo fue reconocido tanto por el IP como el Patrocinador en la respuesta al Acta de Inspección que dice: IP: Se está dando seguimiento para la obtención del certificado con vigencia desde la inclusión del primer sujeto a la fecha. El laboratorio local no proporciona el certificado de acreditación siendo que se ha dado seguimiento con el mismo. El sitio tenía desconocimiento de la situación ya que el laboratorio no la informó. Dada la situación se planea cambiar de laboratorio local a uno que cuenta con todas las certificaciones vigentes. Patrocinador: El patrocinador tenía conocimiento de este hallazgo y ha estado dando seguimiento al tema desde antes de la inspección. AP: El patrocinador dará un entrenamiento al personal involucrado en el estudio (sitio y patrocinador) sobre la importancia de contar con las certificaciones de acreditación de los laboratorios.

Que por ello el inicio y desarrollo de las actividades del protocolo en el Centro asegurando que se cuenta con un laboratorio con acreditación no estuvieron de acuerdo con lo que establece la Disposición ANMAT N°6677/10 Sección C: 12.2.1. Los siguientes documentos deben estar disponibles antes del inicio del estudio: (r) copia de certificados de acreditación de calidad del laboratorio y/o control de calidad de las determinaciones del estudio.

Que el Investigador Principal respecto al hallazgo 9 sostiene que no existió incumplimiento ya que no inició el estudio respecto a los participantes 1 y 2 antes de la visita de inicio y en todo momento conocía y respetaba el protocolo del estudio ajustando su conducta a los requerimientos que recibí el participante y los monitores. “Los participantes 01 y 02 fueron enrolados antes de la visita de inicio del estudio. (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C punto 2.5, 3.4 y 13)”. El participante 001 RGB firmó el FCI el 07 mayo 2019 y el participante 002 CR firmó el FCI el 08 mayo 19 Y de acuerdo a lo informado por el Patrocinador: La visita de inicio se llevó a cabo en 2 días/sesiones debido a la extensión de la misma. En el reporte de visita de inicio se documenta los días (05 junio y 19 junio 2019) en que se llevó a cabo la visita.

Que sobre este punto el área técnica indica que se enroló participantes en el Estudio antes de que el Patrocinante informara que el Centro estaba en condiciones para dar inicio a la incorporación de los participantes y el Estudio se desarrollara de acuerdo a lo que establece la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 2.5. El investigador y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en este Régimen, los requisitos de la autoridad sanitaria competente y el protocolo del estudio. El investigador y sus colaboradores deben estar familiarizados con la información disponible de los productos en investigación.

Que en el descargo el IP aduce con relación al hallazgo “Archivo de solamente la página de firmas de los Formularios de Consentimiento Informado (FCI) de los participantes 01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 11, 12, 13, 14, 15. (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C punto 5, 11.2 y 11.5)” que no existió incumplimiento de las normas sobre el archivo de los consentimientos informados de los pacientes agregando que estaría resuelto.

Que la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos indicó que el

citado hallazgo se observó durante la inspección por lo cual los documentos originales no se encontraban archivados de acuerdo lo que establece la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 5.2.1. El documento de consentimiento informado incluye al menos dos secciones: las hojas de información para el participante y la página de firmas. Todo documento que se prevea usar en el proceso debe ser aprobado por el CEI y por ANMAT. La sección de información deberá contener todos los elementos detallados en la sección B.5.1. 11.2. El investigador es responsable de la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos tanto en las historias clínicas (documentos fuente) como en los formularios de datos clínicos (FDC). 11.5. Ningún cambio o corrección en cualquiera de los registros del estudio deberá ocultar o eliminar el dato original. Las correcciones deben ser fechadas e inicializadas por el autor.

Que con relación al hallazgo 11 “Falta de documentación y registro en las Historias clínicas de la evaluación de vulnerabilidad en todos los participantes. (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C punto 5, 11.2 y 13)” el Investigador Principal sostiene que se trató de una omisión formal y que se encuentra resuelta y agrega que en oportunidad respondió que los participantes enrolados no presentaban vulnerabilidad y que por omisión no se documentó en la nota de consentimiento informado la vulnerabilidad a la vez que informó las acciones a tomar al respecto.

Que la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos en la evaluación del descargo puntualizó que el hallazgo aludido fue reconocido por el IP y en la respuesta al Acta de Inspección el IP indicó: Los participantes que han sido enrolados en el estudio no presentan vulnerabilidad educativa, cultural, social, médica o económica. Por omisión no se documentó en la nota de consentimiento informado la vulnerabilidad. Se tomarán las siguientes acciones: - Se agregará una nota aclaratoria en cada expediente documentando la no vulnerabilidad de los participantes - Se someterá la desviación al comité de ética

Que el área técnica indicó, además, que el citado hallazgo se observó durante la inspección por lo cual el registro de la presencia o ausencia de vulnerabilidad al momento del ingreso de los participantes al estudio no se realizó de acuerdo a lo que establece la Disposición ANMAT 6677/10 Sección C: 5.2.7. En los casos en que el consentimiento lo otorgue un representante legalmente aceptable del participante, o que se haya requerido un testigo para el proceso, se deberá documentar en la historia clínica el motivo de tal situación y el cumplimiento de los requisitos aplicables a la misma. En la historia clínica debe constar, además, tanto la presencia como la ausencia de una condición de vulnerabilidad del participante potencial. 11.2. El investigador es responsable de la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos tanto en las historias clínicas (documentos fuente) como en los formularios de datos clínicos (FDC).

Que el Investigador Principal en el punto 12 del descargo con relación al hallazgo “Firma del participante 17 de Consentimiento informado con testigo sin ser considerado vulnerable. (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 5 y 13)” alega que no se ha configurado incumplimiento a la Disposición ANMAT N° 6677/10 toda vez que la firma del consentimiento informado por un testigo en los casos en que no se trata de sujetos vulnerables no constituye un incumplimiento a las exigencias del régimen, y que dicha intervención no se encuentra prohibida.

Que el área técnica indica que el hallazgo fue reconocido por el IP en la respuesta al Acta de Inspección: IP: Se aclara que el participante no presenta vulnerabilidad educativa, cultural, social, médica o económica. El participante venía acompañado por lo que se le invitó al acompañante estar presente durante el proceso de consentimiento informado y a firmar. Se someterá dicha desviación al comité de ética.

Que en consecuencia la presencia y firma del testigo no se realizó de acuerdo a lo que establece la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 5.1.4. En los casos de vulnerabilidad educativa, cultural, social o económica del participante potencial de un estudio, en el proceso de consentimiento informado debe participar un testigo independiente del investigador y de su equipo, quien deberá firmar y fechar el formulario de consentimiento como constancia de su participación. En los centros que atiendan mayoría de pacientes vulnerables, el CEI podrá establecer que este requisito aplique a todos los casos.

Que el Investigador Principal considera en el punto 13 de su descargo que el hallazgo referido a “Falta de firma en la evolución de la Historia Clínica (HC) de quien realizó el procedimiento de la toma de consentimiento

informado de los participantes 01, 04, 05, 06, 07, 08, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, y de los re consentimiento de los participantes 01, 02, 03, 04, 07, 08, 11, 12, 13 y 15. (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C punto 11 y 13).”, se trató de una omisión meramente formal agregando que se encuentra resuelto y que así fue informado, en oportunidad de brindar respuesta al Acta de Inspección y considera que se trata de una responsabilidad del patrocinador y que a su respecto sólo se trata de un hallazgo formal por no afectar la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos.

Que la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos considera que dicho hallazgo fue reconocido por el IP en la respuesta al Acta de Inspección: IP: Por omisión dichas notas no fueron firmadas. Se tomarán las siguientes acciones: - El IP firmará dichas notas con fecha actual aclarando quien las elaboró. - Se notificará al EC que por omisión dichas notas no fueron firmadas contemporáneamente.

Que dicho hallazgo se observó durante la inspección, por lo cual el registro del proceso de toma del consentimiento y de los re consentimientos no se realizaron con la consistencia y oportunidad conforme a lo que establece la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 11.2. El investigador es responsable de la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos tanto en las historias clínicas (documentos fuente) como en los formularios de datos clínicos (FDC).

Que luego en el punto 14 de su presentación el IP considera que el hallazgo que indica “El participante LS posee una Historia clínica como participante 04 y otra como participante 023 (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C punto 11)” por tratarse de una cuestión meramente formal no existe incumplimiento alguno a este respecto. En cuanto a esta observación también considera que se trata de un hallazgo formal por no afectar la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos. Aclara que el participante fue discontinuado y luego se volvió a incorporar al estudio y que consultado al patrocinador se resolvió asignarle nuevo número de participante y que se procedió conforme la observación realizada por el Acta de Inspección agregando una nota aclaratoria al respecto.

Que el área técnica indica que dicho hallazgo fue reconocido tanto por el IP en la respuesta al Acta de Inspección: Los expedientes de los participantes LS 04 y LS 23 son el mismo participante que fue reingresado cumpliendo con los criterios para su reingreso. Por error la historia clínica del mismo sujeto se archiva físicamente en 2 historias diferentes en lugar de archivarse en la misma dando continuidad al sujeto.

Que dicho hallazgo se observó durante la inspección por lo cual la duplicación de la Historia Clínica no fue conforme a lo que establece la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 11.2. El investigador es responsable de la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos tanto en las historias clínicas (documentos fuente) como en los formularios de datos clínicos (FDC). 11.3. Tanto los datos clínicos de los participantes como la descripción de los procedimientos relacionados a ellos como, por ejemplo, obtención del consentimiento informado, evaluación preestudio, inclusión en el estudio, resultado de la asignación aleatoria, instrucciones para uso del producto en investigación, inicio y fin del tratamiento, control de entrega y devolución del producto, información que se le brinda al participante, deben registrarse en el mismo formato de notas médicas que se utiliza para el resto de los pacientes que se atienden en el centro.

Que el IP en relación al hallazgo sobre “El proceso de toma de consentimiento informado no se realiza ni se documenta acorde a lo solicitado por la normativa nacional vigente en ninguno de los participantes. (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C punto 5 y 13)” abordado en el punto 15 considera que se trata de un “hallazgo genérico” y que se trata de una cuestión formal y que no se individualiza cuales serían los incumplimientos en concreto.

Que la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos indica que el hallazgo aludido se observó durante la inspección por lo cual el registro del proceso de toma del consentimiento informado no se realizó y documentó conforme a lo que establece la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 5.2.3. La información oral y escrita que se brinde al participante potencial o a su representante en los casos legalmente previstos debe ser presentada en forma clara, precisa, completa, veraz, en lenguaje práctico y adecuado a su comprensión, sin incluir ninguna expresión que pueda inducir a creer al participante que carece o

renuncia a alguno de sus derechos legales o que el investigador, institución o patrocinador se liberan de sus responsabilidades mediante la firma del consentimiento. El documento escrito deberá guiar la explicación verbal.

5.2.4. El investigador o el subinvestigador autorizado deberán brindar oportunidad y tiempo suficiente para que el participante potencial o a su representante puedan considerar todas las opciones, realizar las preguntas que deseen y quedar satisfechos con las respuestas, y luego verificar mediante preguntas que ellos hayan comprendido toda la información recibida.

5.2.6. El proceso de obtención del consentimiento se deberá documentar en la historia clínica del participante, incluyendo fecha y hora de inicio, que se le brindó tiempo para reflexionar y hacer preguntas, se verificó la comprensión de la información, se firmaron dos originales de la página de firmas y uno de ellos se entregó al participante o a su representante.

5.2.7. En los casos en que el consentimiento lo otorgue un representante legalmente aceptable del participante, o que se haya requerido un testigo para el proceso, se deberá documentar en la historia clínica el motivo de tal situación y el cumplimiento de los requisitos aplicables a la misma. En la historia clínica debe constar, además, tanto la presencia como la ausencia de una condición de vulnerabilidad del participante potencial.

Que en el descargo el IP se agravia de la imputación del hallazgo referido al estudio de tonometría y paquimetría: “En el Participante CR 01 no se puede corroborar que se tomó la PIO como lo solicita el protocolo en el punto 6.4.3.8 para garantizar el criterio de inclusión 6.2.1 “PIO en la visita de selección a las 9 am” y cumplir con la tonometría solicitada en la visita BASAL. Y no se puede corroborar que se haya realizado la paquimetría acorde a lo indicado en el protocolo en el punto 6.4.3.6 de la visita basal, ya que sólo se encuentra el promedio de las tres tomas, no el registro de las tres tomas. (Disposición ANMAT 6677 Sección C punto 2.5)”.

Que al respecto el IP sostiene que no se configuró incumplimiento alguno toda vez que se cumplió con el protocolo en cuanto a la tonometría y paquimetría del paciente CR01.

Que el protocolo en el punto 6.4.3.8 indica Presión intraocular La tonometría es la medida objetiva de la PIO, basada sobre todo en la fuerza requerida para aplanar la córnea, o el grado de indentación corneal producido por una fuerza fija. La tonometría de Goldman se basa en el principio de Imbert-Fick. [52] La tonometría se realizará, previa instilación del anestésico tópico, con fluoresceína y el uso del filtro azul cobalto (posterior a la evaluación de la tinción de la superficie corneal). Se realizarán 2 tomas, las cuales se registrarán en el expediente clínico y el promedio se registrará también en el CRF. La tonometría se realizará a las 9:00 am y a las 11:00 am. ( $\pm$  30 minutos) Horas seleccionadas por corresponder aproximadamente al efecto en la disminución de la PIO mínimo (12 horas postinstilación) y máximo (+2 horas postinstilación) del tratamiento utilizado. Durante el tratamiento, el investigador se cerciorará que el sujeto de investigación aplique el tratamiento posterior a la revisión de la PIO de las 09:00 am.

6.4.3.6 Paquimetría corneal Aunque el grosor central de la córnea (GCC) y la PIO tienen un efecto independiente en el riesgo para desarrollar glaucoma, estos dos factores interactúan. Desde la introducción de la tonometría por aplanación de Goldman se reconoció que el GCC era un potencial factor de confusión para la medición de la PIO. El GCC será medido por medio de paquimetría ultrasónica. Se tomarán tres medidas que quedarán registradas en el expediente clínico y el promedio se anotará en el CRF. La paquimetría basal y final deberá ser realizada por el mismo evaluador con el mismo paquímetro. Por medio de la fórmula de Ehlers se hará un reajuste de la PIO.

Que la visita de selección se realizó a las 10:00 AM según lo registrado en la HC el 18 julio 2019, por lo cual no se cumple lo establecido por el protocolo de realizar la medición a las 9:00 según lo justifica el estudio.

Que el área técnica indica que en la Historia Clínica (HC) se registra el promedio de las paquimetrías y no como establece el protocolo de registrar en la HC las tres tomas y el promedio registrarlo en el CRF por lo cual se realizaron procedimientos no respetando lo establecido en el protocolo, y por lo cual no se cumplió lo que establece la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 2.5. “El investigador y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en este Régimen, los requisitos de la autoridad sanitaria competente y el protocolo del estudio. El investigador y sus colaboradores deben estar familiarizados con la información disponible de los productos en investigación”.

Que con relación a la imputación del hallazgo “El participante 09 fue mal incluido en el estudio (Disposición

ANMAT N°6677/10 Sección C punto 2.5 y 13)” el Investigador Principal considera que se trata de cuestiones que no afectaron de manera sustancial los bienes jurídicos tutelados por el Régimen de BPC- EFC, alegando que se trata de una confusión terminológica aclarando que el patrocinante entendía por terapia triple la utilización de tres drogas mientras que el IP entendió que por terapia triple se refería a tres presentaciones distintas de medicamentos, agregando que la confusión en su momento fue salvada y los pacientes discontinuados del estudio.

Que, por su parte, la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos sostiene que el hallazgo fue reconocido por el IP en la respuesta al Acta de Inspección: IP: Por omisión se randomizó al participante sin haberse realizado dicho procedimiento antes y tampoco se cuenta con uno de 6 meses de antigüedad previo a la randomización: - Se someterá al comité de ética que se omitió realizar dicho procedimiento para el participante. Cabe resaltar que dicho participante fue discontinuado del estudio en agosto 2019.

Que el centro fue reentrenado en el protocolo durante la primera visita de monitoreo que se llevó a cabo los días 25Julio, 26Julio, 31Julio, 01Agosto y 02Agosto201; dicho hallazgo se observó durante la inspección en la que el participante 09 fue incluido al Estudio sin que se realizará el estudio campo visual requerido para la evaluación del criterio de exclusión 6.2.2.2, por lo cual el Sujeto Participante fue ingresado al Ensayo Clínico sin respetar lo que establece la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 2.5. el investigador y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en este Régimen, los requisitos de la autoridad sanitaria competente y el protocolo del estudio. El investigador y sus colaboradores deben estar familiarizados con la información disponible de los productos en investigación.

Que la Disposición ANMAT N° 6677/10 en la Sección A: 2.2. establece que El Régimen de BPC-EFC tiene como objetivos proteger los derechos y el bienestar de los seres humanos que participen en estudios de farmacología clínica y brindar una garantía de la calidad y la integridad de la información obtenida de tales estudios.

Que con relación al hallazgo 18 “El participante 11 fue mal incluido en el estudio (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C punto 2.5)” el Investigador Principal entiende al igual que en la observación anterior que se trata de cuestiones que no afectaron de manera sustancial los bienes jurídicos tutelados por el Régimen de BPC- EFC.

Que, al respecto, el área técnica indica que: No se puede corroborar que se tomó la PIO como lo solicita el protocolo en el punto 6.4.3.8 para garantizar el criterio de inclusión 6.2.1 “PIO en la visita de selección a las 9 am” y cumplir con la tonometría solicitada en la visita BASAL; no cumple con el criterio de inclusión “PIO no contralada con terapia doble...”. Ya que el participante estaba medicado con terapia triple.

Que, por lo tanto, la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos considera que el participante 11 fue incluido al Estudio sin cumplir los criterios de inclusión requeridos por el estudio, por lo cual el Sujeto Participante fue ingresado al Ensayo Clínico sin respetar lo que establece la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 2.5. El investigador y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en este Régimen, los requisitos de la autoridad sanitaria competente y el protocolo del estudio. El investigador y sus colaboradores deben estar familiarizados con la información disponible de los productos en investigación.

Que con relación al hallazgo “Falta de Formulario de datos clínicos electrónico del participante 29. (Disposición ANMAT 6677/10 FDC definido en la Sección E Glosario)”

Que el investigador principal indica como defensa que la Sección E constituye el Glosario del Régimen de BPC-EFC por lo cual contiene reglas cuyo incumplimiento no puede ser imputable, agregando que no se configura ningún incumplimiento por haber cumplido con el protocolo en cuanto al momento de inclusión de los datos en el CRF.

Que la ex DERM entiende en la evaluación del descargo que, el participante 29 al momento de la inspección no contaba con su Formulario de datos Clínicos sin respetar lo que establece la Disposición ANMAT 6677/10 Sección C: 12.3.1.

Que con relación al punto 20 del descargo del Investigador Principal referido a la imputación por el hallazgo

“Falta de documentación que acredite el cumplimiento o no de los criterios de elegibilidad: - Participación en otro estudio de investigación clínica  $\leq$  30 días antes de la visita de escrutinio. - Que no puedan cumplir con su asistencia a las citas o con todos los requerimientos del protocolo. - No sean capaces de suspender de forma segura sus medicamentos hipotensores oculares para el periodo de lavado a criterio del IP. - Trauma ocular  $\leq$  6 meses antes del estudio. - Infección ocular/inflamación  $\leq$  3 meses antes del estudio. - Hipersensibilidad conocida a medicamentos BB (ej. timolol), AA (ej. brimonidina), IAC (ej. dorzolamida), derivados de la sulfonamida, o a alguno de los componentes de los medicamentos del estudio - Uso sistémico o tópico de corticoesteroides De los participantes 01, 09, 11, 25, 26, 27 y 28 (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C punto 2.5, 11 y 13)”.

Que el investigador Principal sostiene que el punto 2.5 obliga al investigador principal a conocer y respetar las pautas del protocolo de la investigación, el punto 11 regula el registro de datos clínicos en 10 subpuntos y que el punto 13 se refiere al Monitor el cual constituye una responsabilidad del patrocinador, en consecuencia considera que se trata a su respecto de un incumplimiento formal que no ocasionó ningún perjuicio o amenaza a los bienes jurídicos tutelados por el régimen de Buenas Prácticas de Farmacología Clínica.

Que agrega en su defensa que los criterios de exclusión fueron evaluados y que ocurrió sólo una omisión insustancial en las historias clínicas, aclara que se encuentra resuelta y que oportunamente se agregó una nota aclaratoria en cada caso.

Que el área técnica sostiene que el hallazgo cuestionado fue reconocido por el IP en la respuesta al Acta de Inspección oportunidad en la que manifestó: Los criterios fueron evaluados durante la visita sin embargo no fueron documentados. Se tomarán las siguientes acciones: - Hacer notas aclaratorias en la historia clínica de la evaluación y cumplimiento de dichos criterios. - Se someterá al comité de ética que se omitió documentar dichos criterios en la historia clínica del sujeto.

Que tanto el IP como el Patrocinante no aportaron ninguna documentación que respalde que dicha incorporación fue realizada conforme a lo establecido y requerido por el Protocolo del Estudio conforme a lo que establece la Disposición ANMAT 6677/10 Sección C. 2.5.

Que el investigador Principal y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en este régimen, los requisitos de la autoridad sanitaria competente y el protocolo del estudio. El investigador y sus colaboradores deben estar familiarizados con la información disponible de los productos en investigación. 11.2. El investigador es responsable de la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos tanto en las historias clínicas (documentos fuente) como en los formularios de datos clínicos (FDC). 11.3. Tanto los datos clínicos de los participantes como la descripción de los procedimientos relacionados a ellos como, por ejemplo, obtención del consentimiento informado, evaluación pre estudio, inclusión en el estudio, resultado de la asignación aleatoria, instrucciones para uso del producto en investigación, inicio y fin del tratamiento, control de entrega y devolución del producto, información que se le brinda al participante, deben registrarse en el mismo formato de notas médicas que se utiliza para el resto de los pacientes que se atienden en el centro 13.1. El patrocinador es responsable de implementar un proceso regular y continuo de control de calidad del estudio clínico, denominado monitoreo. 13.5. El monitor debe verificar que: (a) los derechos y el bienestar de los seres humanos están protegidos en todo momento; (b) la investigación se conduce de acuerdo al protocolo y los requisitos del CEI y la autoridad reguladora competente.

Que con relación al hallazgo descrito en el punto 21 del descargo -“No se puede corroborar que el campo visual de los participantes 12 y 14 se haya realizado por personal delegado.” (Disposición ANMAT 6677 Sección C punto 2.3, 2.5 y 11)”

Que el IP manifiesta en este punto, al igual que en la observación anterior se trata de un incumplimiento formal que no ocasionó ningún perjuicio o amenaza a los bienes jurídicos tutelados por el régimen de Buenas Prácticas de Farmacología Clínica, agregando que se encuentra resuelta y que presentaron nota aclaratoria. Además, aduce que la toma de campos visuales es una práctica que no suele ser realizado por oftalmólogos sino por técnicos o

por personal no médico y que es un procedimiento que no representa riesgo alguno.

Que dicho hallazgo fue reconocido por el IP en la respuesta al Acta de Inspección al manifestar que agregará una nota aclaratoria a dichas notas médicas con fecha actual documentando quién la realizó. En consecuencia, en los participantes 12 y 14 tanto el IP como el Patrocinante no aportaron ninguna documentación que respalde que dicho procedimiento solicitado por el Protocolo haya sido realizado por personal delegado en el estudio, que haya recibido entrenamiento en el Protocolo, en la Normativa Nacional vigente Disposición ANMAT N° 6677/10, y que haya firmado la carta de compromiso de cumplir con el protocolo y a respetar la Declaración de Helsinki y el Régimen BPC-EFC de ANMAT; conforme a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 2.3. El investigador puede constituir un equipo de colaboradores calificados y entrenados en todos los requisitos aplicables para llevar a cabo la investigación y, en tal caso, puede delegar algunas de sus funciones, pero no sus responsabilidades a los miembros del equipo. La aptitud de los colaboradores debe estar documentada en sus currículos vitae actualizados. 2.5. El investigador y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en este Régimen, los requisitos de la autoridad sanitaria competente y el protocolo del estudio. El investigador y sus colaboradores deben estar familiarizados con la información disponible de los productos en investigación. 11.2. El investigador es responsable de la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos tanto en las historias clínicas (documentos fuente) como en los formularios de datos clínicos (FDC).

Que luego, el IP en su descargo se refiere en el punto 22 al hallazgo “Falta de documentación que acredite participación adecuada en la conducción del estudio por parte del Investigador Principal. (Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C punto 2, 3.3 y 13)” sostiene que participó intensamente en el estudio clínico que no encuentra fundamento fáctico al origen del hallazgo que éste sólo se hace una referencia genérica a la falta de participación en el estudio y que no se fundamenta.

Que al respecto el área técnica indica que el hallazgo fue reconocido por el IP en la respuesta al Acta de Inspección: IP: Parte de la manera de trabajar del sitio y de capacitar a los investigadores es que en ocasiones el IP realiza las visitas en conjunto con los sub investigadores. De ahora en adelante en todas las visitas que esto suceda el IP firmará las notas junto con los investigadores para avalarlas. Adicionalmente, el sitio realiza reuniones rutinarias en las que participa todo el personal del estudio. Durante las reuniones se discuten temas como avances del estudio, estatus de los participantes, reclutamiento, etc. Por omisión no se han documentado dichas reuniones pero de ahora en adelante se harán minutas sobre las mismas para confirmar el involucramiento del IP.

Por lo cual tanto el IP como el Patrocinante no aportaron ninguna documentación que respalde la conducción activa del estudio por parte del IP, ya que el Patrocinante había reconocido que el IP estuvo involucrado en 2 de 29 participantes, y también el IP reconoce que “...en ocasiones el IP realiza las visitas...” en consecuencia no se evidencia la conducción del IP en el Estudio conforme a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 2.1. El investigador es la persona responsable de la conducción de un estudio de farmacología clínica en un centro de investigación. Cuando el investigador planifica, inicia y conduce una investigación por cuenta propia, se constituye en patrocinador del estudio y por ende, asume todas las responsabilidades inherentes a dicho carácter.

Que, finalmente, en el descargo el IP con relación al punto del informe técnico número 23 que indica como hallazgo “Envío de la medicación de estudio al centro previo a la visita de inicio y delegación de funciones. (Disposición ANMAT 6677/10 Sección C punto 8.3.1 y13)”, considera que se trata de un hallazgo que incumbe al Patrocinador. La Disposición ANMAT N° 6677/10 en su sección C puntos: 8.3.1. dice en su parte pertinente que “El investigador es responsable del manejo local del producto, bajo la supervisión solidariamente responsable del patrocinador. Este punto hace referencia a la responsabilidad del Patrocinante al enviar la medicación del estudio previo entrenamiento del personal y por otra parte el recibir medicación de estudio en el centro de investigación sin estar entrenado para esto.”

Que analizados los descargos el área técnica analiza la gravedad de las faltas y considera que resultan muy graves

en cuanto la calidad e integridad de los datos ya que fueron afectados severamente, graves respecto a las faltas relacionadas con los derechos de los participantes ya que fueron afectados y respecto a la seguridad que podría haberse visto afectada, falta moderada.

Que del análisis de las actuaciones surge que en marco del ensayo clínico denominado: Estudio clínico fase III, para evaluar la no inferioridad en la disminución de la presión intraocular de la solución oftálmica PRO-122 libre de conservadores, elaborada por Laboratorios Sophia S.A. de C.V., versus terapia concomitante, en sujetos con glaucoma de ángulo abierto y/o hipertensión intraocular no controlados, patrocinado por la firma SCIREPTRIALS S.R.L y siendo el Dr. Daniel Horacio Scorsetti, investigador principal, se advirtieron incumplimientos a las Buenas Prácticas Clínicas Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que las irregularidades reseñadas por la ex DERM hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos han sido constatadas producto de la actividad de inspección llevada a cabo en virtud de los controles que esta Administración Nacional debe realizar.

Que en la firma Scireptrials S.R.L. en su escrito agregado por IF-2021-55356374-APN-DTD#JGM y el IF-2021-55494045-APN-DGA#ANMAT presenta el descargo correspondiente y solicita se declare la nulidad de la Disposición N° 4085/21, ofrece prueba documental y hace reserva de caso federal.

Que la firma sumariada funda la petición de nulidad del acto administrativo citado (Disposición ANMAT N°4085/21) por violación al artículo 7 inciso e de la ley N° 19.549.

Que en ese sentido entiende la imputada que el acto carece de motivación adecuada, de su fundamentación en derecho y que no se han cumplido los procedimientos esenciales y sustanciales previstos en el ordenamiento jurídico.

Que sostiene la firma Scireptrials S.R.L. que la exigencia de motivar el acto y el derecho de una decisión fundada, no quedan satisfechas con una referencia formal a la presentación efectuada con carácter previo por parte del administrado, como sucede en el caso.

Que agrega que incluso si la ANMAT pudiera iniciar sumario luego de evaluar el informe técnico de inspección bajo la Disposición ANMAT N° 6677/10 en la Disposición ANMAT 4085/10 por la cual se ordena instaurar el presente sumario no se ha tenido en consideración todos los hechos y derecho que permitan aseverar que la firma Scireptrial S.R.L. ha incurrido en los presuntos incumplimientos a la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que luego, sostiene que no bastaría con señalar los hallazgos sin tomar en cuenta el actuar de las partes en respuesta para resolver aquellos vicios de carácter formal subsanables tan pronto como la ANMAT los destacó y ello podría implicar una interpretación arbitraria en perjuicio de las partes involucradas en el estudio.

Que funda su petición citando prolifera doctrina al respecto.

Que sin perjuicio de que el presente sumario se trata de un procedimiento especial que sólo admite la interposición del recurso de apelación, la Coordinación de Sumarios analiza el planteo de nulidad interpuesto y adelanta que el acto administrativo cuestionado cumple con todos los requisitos exigidos por la norma de rigor.

Que la Disposición cuestionada encuentra su causa de motivación, entendidas como los antecedentes de hecho o de derecho que en cada caso llevan a dictar el acto y la obligación de expresar tales antecedentes en el texto, en haberse advertido los hallazgos enumerados en el informe IF-2020-33634490-APN-DERM#ANMAT explicando acabadamente la configuración de las infracciones y su encuadre en la Disposición ANMAT N° 6677/10, cumpliéndose con los procedimientos aplicables al caso. A mayor abundamiento, corresponde indicar que la causa que llevó al dictado de la disposición era concurrente al momento de emisión del acto, resultando en consecuencia cumplida su motivación, resultando así razonable la medida adoptada por esta Administración Nacional en cuanto al inicio del sumario.

Que, por lo tanto, la motivación como exteriorización de los extremos en los cuales se sustenta la Disposición ANAMT N° 4085/21 encuentra su soporte en las razones expuestas en el Considerando, en los hechos y antecedentes que le sirven de causa y en la Disposición ANMAT 6677/10 que resulta el derecho aplicable en este caso.

Que ahora, desde el punto de vista sustantivo, y teniendo en cuenta los argumentos vertidos por la firma



recurrente corresponde analizar si el acto administrativo encuadra en alguno de los supuestos de nulidad que se encuentran contenidos en el artículo 14 de la Ley N° 19.549.

Que los supuestos en que se puede considerar un acto administrativo nulo, son puntualmente los siguientes: a) cuando la voluntad de la administración resultare excluida por error esencial; dolo, en cuanto tengan como existentes hechos o antecedentes inexistentes o falsos; violación física o moral ejercida sobre el agente; o por simulación absoluta; b) cuando fuere emitido mediando incompetencia en razón de la materia, del territorio, del tiempo o del grado, salvo, en este último supuesto, que la delegación o sustitución estuvieren permitidas; falta de causa por no existir o ser falsos los hechos o el derecho invocados; o por violación de la ley aplicable, de las formas esenciales o de la finalidad que inspiró su dictado.

Que la causa del dictado de la Disposición ANMAT N° DI-2021-4085-APN-ANMAT#MS se funda en los hallazgos relevados por el área técnica y documentación adjunta y el derecho aplicable al caso indicado, es decir se encuentra explicitada por cuanto analiza acabadamente la razón que justificó la emisión de la citada disposición correspondiéndose su dictado con la realidad objetiva sin que pueda advertirse error por falsedad de los hechos invocados los cuales se encuentran detallados en el Informe Técnico Final, ni falsedad jurídica toda vez que la normativa invocada resulta ajustada a los hechos que juzga (Disposición ANMAT N° 6677/10).

Que cabe señalar que sobre cuestiones técnicas la Procuración del Tesoro de la Nación tiene dicho que “Los informes técnicos merecen plena fe, siempre que sean suficientemente serios, precisos y razonables y no adolezcan de arbitrariedad aparente y no aparezcan elementos de juicio que destruyan su valor” (conf. Dict. 207-;343;252;349;253;167). Dict. N° 323/12, 7 de noviembre de 2012. Expte. N° S04:0032347/12. Ministerio de Economía y Finanzas Públicas. (Dictámenes 283: 148).

Que en cuanto al objeto de lo que la Disposición ANMAT N° DI-2021-4085-APN-ANMAT#MS decide es la iniciación del sumario, procedimiento de investigación que tiene por fin determinar la responsabilidad del presunto infractor en los hechos evidenciados transcritos en el informe; siendo el acta un documento público que al ser rubricado por funcionarios otorgan plena fe su contenido y los hechos no fue demostrados su falsedad ni negados los hallazgos relevados, sino reconocidos e incluso subsanados.

Que tampoco se advierte desviación de la finalidad toda vez que el acto no persigue otro fin que proteger la salud de la población en general y en este caso en particular el de los participantes en el estudio clínico, y determinar la responsabilidad del actuar de los imputados en la conducta disvaliosa encuadrada en la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que en relación con el punto b) corresponde señalar que el Decreto N° 1490/92, por el cual se crea esta Administración Nacional, el artículo 3° del mencionado decreto dispone que esta Administración Nacional tiene competencia, entre otras materias, en todo lo referido al contralor de las actividades, procesos y tecnologías que se realicen en función del aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación, depósito y comercialización de medicamentos y especialidades medicinales de uso humano.

Que dicho decreto dispuso también que esta Administración Nacional sea el órgano de aplicación de las normas legales que rigen las materias sujetas a su competencia, las que en el futuro se sancionen y las que en uso de sus atribuciones dicten el Ministerio de Salud en referencia al ámbito de acción de la Administración Nacional.

Que, por su parte, el artículo 8° del citado cuerpo legal otorga la facultad de fiscalizar el cumplimiento de las normas de sanidad y calidad y de proceder al registro y/o autorización y/o habilitación de las personas que intervengan en las acciones de aprovisionamiento; producción, elaboración fraccionamiento, importación y/o exportación depósito y comercialización de los productos mencionados, fiscalizando o supervisando la ejecución de dichas actividades.

Que, por otra parte, los argumentos esgrimidos por la imputada respecto del cumplimiento de las exigencias normativas o subsanadas las observaciones realizadas por esta Administración Nacional, cabe señalar que las faltas examinadas en el caso de autos revisten el carácter de formales resultando, como regla general, suficiente la constatación de la conducta disvaliosa, sin que se advierta, en este caso, razones por las cuales se justificaría un apartamiento de aquel principio.

Que, en este sentido, reiteramos que la instrucción de un sumario sanitario es un procedimiento especial que se ordena con el fin de investigar los hechos evidenciados en caso concreto y establecer y deslindar responsabilidades que pudieran corresponder a cada uno de los involucrados de comprobarse alguna infracción a las normas vigentes.

Que, asimismo, es necesario recordar en este punto la doctrina de la Corte Suprema de Justicia de la Nación, en cuanto a que la defensa en juicio requiere indispensablemente, aun en juicios especiales, como los de faltas, que se oiga a sus titulares y se les permita invocar y demostrar los hechos que consideren conducentes a su defensa (Fallos: 215:357). En ese sentido, no deja de ser reiterativo el Alto Tribunal en cuanto a que la garantía de la defensa en juicio requiere indispensablemente en cualquier clase de juicio que se oiga al acusado y además que se le dé alguna oportunidad para producir la prueba de descargo de que quiera valerse (Fallos:243:201; 246:357; 247:419, 248:85)

Que analizados cada uno de los argumentos planteados por la firma Scireptrials S.R.L. corresponde opinar que el acto impugnado no adolece de nulidad, ya que la firma recurrente no ha logrado acreditar la existencia de alguno de los supuestos que establece el art. 14 de la Ley 19.549, porque no existe irregularidad omisión o vicio que llegue a impedir la existencia de alguno de los elementos esenciales del acto administrativo.

Que, en cuanto a los perjuicios graves al interesado, no se encuentra demostrada la gravedad del perjuicio que el acto podría causarle, debiendo señalarse, asimismo, que la disposición cuya nulidad se pretende se dictó como consecuencia de la presunta violación al ordenamiento jurídico por parte de la imputada.

Que en lo referente a las nulidades de la disposición la firma Scireptrials S.R.L. alega el incumplimiento del art. 1º, inciso f ap 3 de la Ley 19.549 y estima que no fue acordado el derecho de ser oído, se lesionó el derecho y a una decisión fundada, entendiéndose en consecuencia, que se habría afectado el derecho al debido proceso y a la garantía de defensa en juicio.

Que, al respecto, cabe señalar que no se ha vulnerado la garantía del debido proceso y de defensa en juicio, toda vez que en el transcurso del desarrollo del sumario sanitario el interesado tiene la oportunidad de oponer sus defensas y ofrecer toda su prueba.

Que la instrucción de sumario ordenado por la Disposición ANMAT N° 4085/ 21 es el medio previsto por la ley para investigar el grado de responsabilidad del presunto infractor en los hechos evidenciados, en el caso el Informe Técnico Final.

Que toda vez que resultan claros los antecedentes de hecho y derecho que dieron lugar al dictado de la Disposición ANMAT N° DI-2021-4085-APN-ANMAT#MS y encontrándose evidentemente explicitada la causa corresponde tener en cuenta que “La nulidad de los actos llevados a cabo durante el procedimiento administrativo no escapa al principio que establece que no corresponde declarar la nulidad por la nulidad misma; y tampoco a la regla en virtud de la cual esa sanción queda supeditada a la existencia de un perjuicio” (C.Nac. Cont. Adm. Fed., sala 4ta Gypobras SA v/ Estado Nacional/Ministerio de Educación y Justicia s/contrato de obra pública).

Que con relación a las defensas interpuestas por la firma SCIREPTRIALS S.R.L, cabe señalar en primer lugar con relación a la pretensión de eximirse alegando que sólo se le delegaron determinadas facultades para la ejecución del estudio clínico, que contaba con “facultades limitadas” y que únicamente se abocó a la negociación de un acuerdo de confidencialidad y convenio de Prestación de Servicios (el “Contrato”) con empresa ILS ya que cuando el patrocinador sea una firma extranjera y delegue la conducción y realización del estudio en el país en una organización de investigación por contrato, ésta quedará sujeta a los términos de la Disposición ANMAT N° 6677/10. Por lo tanto, atento a lo dispuesto en la Disposición ANMAT N° 6677/10, la firma SCIREPTRIALS S.R.L., es quien conducirá el ensayo clínico en la República Argentina y quedará sujeta a la citada normativa, asumiendo todas las responsabilidades que corresponden al patrocinador en materia administrativa, contravencional y civil no pudiendo eximirse de las mencionadas responsabilidades ni aun en el supuesto de haber transferido total o parcialmente la realización de las funciones que le corresponden en tal carácter.

Que, por otra parte, la suspensión de reclutamiento que no fue notificada a esta ANMAT implica una violación a lo dispuesto en la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 3.14. la norma dispone que el patrocinador tiene

el deber informar cualquier evento a la Autoridad Regulatoria, siendo el objetivo de comunicar a esta Administración Nacional el de asegurar que los derechos, seguridad y dignidad de las personas que participan en los estudios se encuentren protegidos y que los datos obtenidos en el marco del estudio sean confiables.

Que, además, la falta de documentación que acredite participación adecuada en la conducción del estudio por parte del Investigador Principal implica una violación a la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C 3.3 que establece: “El patrocinador es responsable de seleccionar investigadores calificados por formación, capacitación y experiencia; y centros de investigación que cuenten con todos los recursos que se necesiten para el adecuado desarrollo del estudio de farmacología clínica.”

Que, por su parte, el envío de la medicación de estudio al centro previo a la visita de inicio y delegación de funciones implica incumplimiento con lo dispuesto por la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C 8.3.1. “El patrocinador es responsable del manejo del producto en investigación desde que sale de producción o de Aduana hasta que se entrega en el centro de investigación y desde que retira el producto no usado o vencido hasta su destrucción. El investigador es responsable del manejo local del producto, bajo la supervisión solidariamente responsable del patrocinador.”

Que, asimismo, la falta de instrucción para la obtención y el envío de muestras requeridos por el protocolo antes del inicio del estudio, falta los certificados de acreditación de calidad del laboratorio local, la circunstancia de haber enrolado participantes enrolados antes de la visita de inicio del estudio configura infracción a la Disposición ANMAT N°6677/10 Sección C en el punto 3.4. que dice “El patrocinador debe proporcionar al investigador todos los documentos necesarios para conducir adecuadamente el estudio, tales como, entre otros, el protocolo y la MPI. Además, el patrocinador es responsable de capacitar al investigador y su equipo sobre los procedimientos del estudio, productos en investigación y los requisitos aplicables”.

Que luego, con relación a firma de 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 ANMAT, se indica que dicho documento sólo se encontraba firmada por el investigador principal, cabe señalar que el punto 12.2.1. de la Disposición ANMAT N°6677/10 Sección C establece: “Los siguientes documentos deben estar disponibles antes del inicio del estudio: (i) carta de compromiso del investigador y su equipo a cumplir con el protocolo (título del estudio) y a respetar la Declaración de Helsinki y el Régimen BPC-EFC de ANMAT.”

Que la Disposición ANMAT N° 6677/10 en la Sección C punto 13 establece que “El patrocinador es responsable de implementar un proceso regular y continuo de control de calidad del estudio clínico, denominado monitoreo”, por lo tanto, los hallazgos referidos a la inclusión de participantes enrolados antes de la visita de inicio del estudio; la falta de documentación y registro de las HC de la evaluación de vulnerabilidad de todos los participantes, la firma de un participante informado con testigo sin ser considerado vulnerable, la falta de la firma en la evolución de la HC de quien realizó el procedimiento de la toma de consentimiento informado, el proceso de toma de consentimiento informado no se realiza ni se documenta acorde a lo solicitado por la normativa vigente en ninguno de los participantes, falta de documentación que acredite participación adecuada en la conducción del estudio por parte del Investigador Principal, envío de la medicación de estudio al centro previo a la visita de inicio y delegación de funciones permite encuadrar la conducta de la firma Scireptrial S.R.L. configurando el incumplimiento a las disposiciones del apartado referido.

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 firma Scireptrials S.R.L. en su carácter de patrocinador tiene la responsabilidad de asegurar que el ensayo 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 y es también responsable de asegurar la observancia de las disposiciones reglamentarias y legales aplicables.

Que se tiene presente la prueba documental ofrecida por la firma sumariada Scireptrials S.R.L.

Que con relación a la prueba documental Anexo I - Proveído, una copia del Proveído que corre traslado a mi mandante en las presentes actuaciones; Anexo II - Notificación, una copia de la notificación de fecha 15 de junio de 2021; Anexo III - Disposición, copia de la Disposición 4085/2021 de esa ANMAT; Anexo XIII - Respuesta al Acta de Inspección, cabe señalar que la misma obra en autos incorporados por esta Administración Nacional como documentos del sistema de documentación electrónica.

Que en cuanto a la prueba documental indicada como Anexo IV - Procedimientos, una copia de los Procedimientos Operativos Estándar de Scireptrials SRL. por la cual informa que se trata de una empresa argentina fundada por contrato social de fecha 16 de mayo de 2016 y que cuenta con una abreviada trayectoria asesorando en cuestiones relacionadas con las investigaciones clínicas en Argentina ofreciendo entre sus servicios la posibilidad de brindar capacitaciones, monitorear, y gestionar estudios clínicos en el país (ver sitio web [www.scireptrials.com](http://www.scireptrials.com)), téngase presente.

Que respecto a la prueba documental ofrecida en los siguientes anexos: Anexo V - Carta de Delegación oportunamente presentada en el expediente ante esta ANMAT, carta de delegación de fecha 7 de mayo de 2018 del Laboratorio Sophia S.A. de C.V. delegando limitadas facultades a Scireptrials S.R.L. previo al inicio del expediente de referencia, con fecha 7 de mayo de 2018, el Laboratorio Sophia S.A. de C.V. delegara determinadas facultades a la firma Scireptrials para la ejecución del Estudio Clínico que se analiza; Anexo VI - Correo Electrónico 1, una copia del correo electrónico de fecha 25 de febrero de 2019 donde Scireptrials exige la firma de un Contrato con el Laboratorio Sophia, considerando las exigencias de la Disposición ANMAT N° 6677/10 a la empresa ILS firmar un Contrato de forma directa con el Laboratorio Sophia. En respuesta ILS dijo ser representante legal del Laboratorio Sophia, por lo que se redactó dicho Contrato ejerciendo ILS dicha representación; Anexo VII - Correo Electrónico 2 y Contrato - una copia del Contrato entre ILS (en representación de Laboratorios Sophia) y Scireptrials< SRL y correo electrónico donde consta que el contrato no fue firmado por las partes (ILS y Scireptrials) hasta el 13 de septiembre de 2019 en oportunidad de la visita de un representante de ILS a nuestro país.

Que cabe señalar que la firma Scireptrials S.R.L. se presentó ante esta Administración Nacional como representante de la firma Laboratorio Sophia, S.A. asumiendo todas las responsabilidades que correspondan en materia administrativa, contravencional y civil.

Que por Disposición DI-2018-2435-APN-ANMAT#MSYDS se establece que: “ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma Laboratorio Sophia, S.A. de CV representado en Argentina por SCIREPTRIALS SRL a realizar el estudio clínico denominado: "Estudio clínico fase III, para evaluar la no inferioridad en la disminución de la presión intraocular de la solución oftálmica PRO-122 libre de conservadores, elaborada por Laboratorios Sophia S.A. de C.V., versus terapia concomitante, en sujetos con glaucoma primario de ángulo abierto y/o hipertensión intraocular no controlados”, Protocolo V 2 del 25/01/2017. Luego, el ARTICULO 6º establece que de acuerdo a lo dispuesto en el punto 3.11, Sección C, Anexo de la Disposición ANMAT N° 6677/10, la firma SCIREPTRIALS SRL., quien conducirá el ensayo clínico en la República Argentina, quedará sujeta a la citada normativa, asumiendo todas las responsabilidades que corresponden al patrocinador en materia administrativa, contravencional y civil no pudiendo eximirse de las mencionadas responsabilidades ni aun en el supuesto de haber transferido total o parcialmente la realización de las funciones que le corresponden en tal carácter.”

Que así, 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 este Régimen y cuando el patrocinador sea una firma extranjera y delegue la conducción y realización del estudio en el país en una organización de investigación por contrato, esta quedará sujeta a la normativa pertinente en su calidad de patrocinador del estudio, asumiendo todas

las responsabilidades que correspondan en materia administrativa, contravencional y civil.

Que, ahora, respecto de la prueba documental Anexo VIII copia de Correo Electrónico indicado con el número 3, por la cual indica que se niega acceso a Scireptrials a monitorear el Centro. La Imputada manifiesta que el Estudio Clínico se inició formalmente en fecha 10 de junio de 2019 y que durante este primer periodo, el Laboratorio Sophia e ILS se encargaron de registrar y monitorear lo ocurrido durante la primera parte del Estudio Clínico y durante este tiempo la sumariada aduce que únicamente realizaba los trámites administrativos frente a la ANMAT y la importación de los medicamentos y que no le resultaba posible acceder al Centro ni contactarse con el Investigador Principal ya que este contacto no había sido provisto por ILS y bajo sus expresas instrucciones no se le asignó a Scireptrials la facultad de visitar y monitorear el Centro, conforme fuera solicitado por correo electrónico; luego identificado como Anexo XI adjunta copia de Correo Electrónico indicado con el número 5, copia del correo electrónico de fecha 17 de septiembre de 2019, en el cual la sumariada indica no se le había enviado ni los informes de visita inicial de fecha 5 y 19 de junio de 2019 ni el informe de la primera visita de monitoreo dividida en dos fechas de las Monitoras Luz Dary Laverde Lopez y Lizeth Perez (“Monitora/s”) en fecha 25 y 31 de julio de 2019; y que éstos informes de visita de monitoreo fueron recibido el 17 de septiembre de 2019 conforme surge del correo electrónico de esa misma fecha. Luego como Anexo XII se acompaña copia de la Carta Monitora, de fecha 25 y 31 de julio de 2019 donde “se decide detener temporalmente el reclutamiento de nuevos sujetos, se le permitirá la inclusión de 3 sujetos”.

Que las dificultades del patrocinador local para poder acceder correctamente a los documentos e información del estudio deberían haberse reportado a esta Administración Nacional en tiempo y forma, para evitar poner en riesgo la calidad de los datos del estudio y tener conocimiento sobre si había alguna información relevante de seguridad que debiera ser oportunamente notificada a esta autoridad sanitaria.

Que para la Administración Nacional es la firma SCIREPTRIALS S.R.L. quien tomó la responsabilidad de conducir el ensayo clínico en la República Argentina y en caso de que el máximo responsable en el país no pueda acceder al centro, no poder contactarse con el Investigador Principal que está bajo su responsabilidad, ni acceder a la información relevante de este estudio pudo afectar la seguridad del estudio, los derechos de los participantes y la calidad de los datos.

Que tal como indica el área técnica por Disposición DI-2018-2435-APN-ANMAT#MSYDS se establece que: “ARTICULO 1°. - Autorízase a la firma Laboratorio Sophia, S.A. de CV representado en Argentina por SCIREPTRIALS SRL a realizar el estudio clínico denominado...” Toda vez que el patrocinador del estudio SCIREPTRIALS SRL en este caso es la persona jurídica que inicia, administra, controla y financia el estudio; asume todas las responsabilidades establecidas en la Disposición ANMAT N° 6677/10 y no puede eximirse de las responsabilidades ni aun en el supuesto de haber transferido total o parcialmente la realización de las funciones que le corresponden en tal carácter

Que por el Anexo X (correo electrónico 4) se acompaña una copia del correo electrónico de fecha 30 de julio de 2019 mediante la cual la firma sumariada expresa la conveniencia de cerrar el centro ante las irregularidades, atento al peligro de las inclusiones erróneas de los pacientes previo al inicio del Estudio Clínico, informó asimismo que la firma Laboratorio Sophia, S.A. explicó que no resultaba necesario hacer el sometimiento del informe EFCA5 al ANMAT ya que no resultó afectada la seguridad de los pacientes ni sus derechos.

Que todos los desvíos al protocolo deben ser informados a esta Administración Nacional en los informes de avances correspondiente, desvíos mayores que hayan afectado los derechos o la seguridad de los participantes y desvíos menores reiterados a pesar de haberse advertido al investigador de su ocurrencia deben notificarse en el plazo de 10 días hábiles de haberse tomado conocimiento de ellos. Al respecto la disposición 6677/10 sección C, punto 15.2 se aclara que “El patrocinador deberá suspender la investigación en un centro en el que haya verificado desvíos graves o reiterados al protocolo que hayan afectado la seguridad de los participantes, e informarlo a esta Administración.” Siempre es un potencial riesgo para un participante que va a recibir medicación en estudio ser incluido en un ensayo clínico sin cumplir los criterios de elegibilidad.

Que luego, en el Anexo XIV se adjunta copia de la presentación 18 de junio de 2021 rechazando los datos

generados en el Estudio Clínico ante esta ANMAT. El artículo 8º de la Disposición ANMAT N° 4085/21 indicó a la firma SCIREPTRIALS S.R.L. que en el marco del ensayo clínico aprobado por Disposición ANMAT N° DI-20182435-APN-DGA#MSYDS debía rechazar los datos generados en el centro Instituto Scorsetti, la firma Scireptrials S.R.L. rechazó todos los datos generados en el Centro Instituto Scorsetti; por lo tanto, reconoció que los procesos del estudio no fueron llevados a cabo acorde a lo establecido por el protocolo y a las buenas prácticas clínicas para poder establecer resultados a partir de los datos generados.

Que en cuanto a la documentación agregada en el Anexo XV - Registros de Entrenamientos. La sumariada informa que el Centro y el Investigador Principal habían ya sido capacitados por la firma ILS - Laboratorio Sophia y que ello quedó evidenciado en la Respuesta al Acta de Inspección en el reporte de visita de inicio.

Que el área técnica indica que el Patrocinante responde en las respuestas al Acta de Inspección que “No se cuenta con registro de entrenamiento con fecha previa a la inclusión del primer paciente. Se tenía conocimiento de dicha observación por lo que se entrenó y documentó el entrenamiento durante la primera visita de monitoreo que se llevó a cabo los días 25Julio, 26Julio, 31Julio, 01Agosto y 02 Agosto 2019.” El equipo de colaboradores del Investigador principal que va a participar del ensayo clínico, realizar procedimientos del estudio específicos y tener contacto con el participante debe estar entrenado en todos los procedimientos del estudio antes de comenzar el ensayo clínico.

Que en referencia al entrenamiento del equipo de colaboradores del investigador principal la Disposición ANMAT N° 6677/10 determina que la misma debe realizarse antes del inicio del estudio, acorde a lo solicitado por la normativa. Esta falta de entrenamiento se vio reflejada en los hallazgos de la inspección como por ejemplo en los hallazgos del procedimiento de Consentimiento Informado, documentación regulatoria, Delegación de funciones y procedimientos del estudio.

Que con relación a la prueba documental indicada como - Anexo XVII - Nota de Archivo copia de la nota de archivo presentada el 21 de junio de 2021, cabe señalar que la sumariada probablemente por un error material la señala como otro Anexo XVI, téngase presente la nota que se acompaña.

Que en dicha misiva la sumariada informa que sobre la situación de los certificados de laboratorio para citologías patológicas, indicando que la firma ILS - Laboratorio Sophia decidió el cambio de laboratorio, luego informa sobre el cierre del mismo en marzo 2020 agregando que se adjuntó la certificación resultante a la Respuesta del Acta de Inspección y que finalmente las muestras no fueron utilizadas para análisis de citología, consiguiendo un nuevo laboratorio local sin enviar las muestras hasta el momento de la presentación de la nota del 21/06/2021. Asimismo, por Anexo XVIII - Instrucciones, adjunta copia de las instrucciones enviadas por SCIREPTRIALS S.R.L. para realizar muestras. La documental ofrecida se refiere a las acciones realizadas por la sumariada mediante la cual informa que ha tomado intervención ayudando con la búsqueda de un nuevo laboratorio certificado y enviando instrucciones de cómo hacer la muestra.

Que por el Anexo XX adjunta una copia del plan de monitoreo. La Disposición ANMAT N° 6677/10 en su sección C, punto 13.1, establece “El patrocinador es responsable de implementar un proceso regular y continuo de control de calidad del estudio clínico, denominado monitoreo.” Y de acuerdo a lo aprobado por esta administración en la disposición aprobatoria de este estudio se establece, la firma SCIREPTRIALS SRL., quien conducirá el ensayo clínico en la República Argentina, En el informe Técnico Final se detallan los hallazgos de la inspección que no fueron detectados por monitoreo.

Que con relación a las imputaciones efectuadas al Investigador Principal toda vez que no se documentó en el expediente clínico que las actividades de la colaboradora Castillo Peña quien presentó una matrícula no habilitante las haya realizado bajo supervisión del IP se configuró el incumplimiento que establece la Disposición ANMAT 6677/10 Sección C: 2.3. El investigador puede constituir un equipo de colaboradores calificados y entrenados en todos los requisitos aplicables para llevar a cabo la investigación y, en tal caso, puede delegar algunas de sus funciones, pero no sus responsabilidades a los miembros del equipo. Las manifestaciones vertidas por el IP en el descargo analizadas por el área técnica resultan inviables a los fines de eximir de responsabilidad al IP respecto de esta imputación. La aptitud de los colaboradores debe estar documentada en sus currículos vitae

actualizados.

Que por otra parte, con la acción de enrolar participantes en el Estudio antes de que el Patrocinante informara que el Centro estaba en condiciones para dar inicio a la incorporación de los mismos, registrar en la HC el promedio de las paquimetrías sin embargo establece el protocolo establece que se debe registrar en la HC las tres tomas y el promedio registrarlo en el CRF, la falta de documentación con respecto a los criterios de exclusión, configura la conducta que prescribe la Disposición ANMAT 6677/10 Sección C: 2.5. El investigador y sus colaboradores deben conocer y respetar las pautas establecidas en este Régimen, los requisitos de la autoridad sanitaria competente y el protocolo del estudio. El investigador y sus colaboradores deben estar familiarizados con la información disponible de los productos en investigación.

Que luego, la falta de documentación que acredite participación adecuada en la conducción del estudio por parte del Investigador Principal se ven reflejados en sus dichos "...en ocasiones el IP realiza las visitas..." en consecuencia no se evidencia la conducción del IP en el Estudio configurando infracción a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C: 2.1.

Que finalmente, en el descargo el IP en el punto 23 se agravia del hallazgo 23 "Envío de la medicación de estudio al centro previo a la visita de inicio y delegación de funciones. Toda vez que considera trata de un hallazgo que incumbe al Patrocinador; sin embargo cabe señalar que la conducta descripta encuadra con relación al Investigador Principal en la previsión de la Disposición ANMAT N° 6677/10 en su sección C punto: "8.3.1. ....El investigador es responsable del manejo local del producto, bajo la supervisión solidariamente responsable del patrocinador".

Que con relación al Consentimiento Informado cabe señalar que las siguientes conductas encuadran en los presupuestos establecidas por la Disposición ANMAT N°6677/10: en algunos participantes sólo se archiva la página de firmas de los Formularios de Consentimiento Informado "5.2.1. El documento de consentimiento informado incluye al menos dos secciones: las hojas de información para el participante y la página de firmas....."; en otros casos se detectó la falta de archivo de formularios de Consentimiento Informado, así como la falta de documentación y registro de historia clínica sobre la evaluación de vulnerabilidad en todos los participantes, uno de los participantes firma el consentimiento informado con testigo sin ser considerado vulnerable. "5.2.6. El proceso de obtención del consentimiento se deberá documentar en la historia clínica del participante,.....", la colaboradora Catillo Peña fue delegada como subinvestigadora y realizó procedimientos en posesión de una matrícula nacional "inhabilitante" para el ejercicio profesional, entre ellos la toma de Consentimientos informados en los participantes , la responsabilidad del IP encuentra sustento en el punto 6.2. de la Sección C de la Disposición ANMAT N°6677/10 que dice "El investigador es el responsable del proceso de obtención del consentimiento informado de todos los participantes, aun cuando haya autorizado para esta función a un subinvestigador".

Que, por lo tanto, el consentimiento informado en ninguno de los participantes se realiza ni se documenta acorde a lo solicitado por la normativa vigente configurándose la imputación al investigador principal establecida en la Sección C 5.1.2. que establece "El proceso de consentimiento informado deberá ser conducido por el investigador o un subinvestigador capacitado y autorizado para ello en la planilla de delegación de funciones."

Que, a este respecto, la justicia tiene dicho que: "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 asimismo de acuerdo a lo constatado se incumplió el punto 11.2 Sección C de la Disposición ANMAT N° 6677/10 que dice: "El investigador es responsable de la veracidad, legibilidad, consistencia y oportunidad de los registros de datos clínicos como en los formularios de datos clínicos (FDC)", ya que sólo se archivaron las

páginas de firma de los Consentimientos Informados y se advierte la falta de documentación y registro de historias clínicas, en cuanto a éste último también incumple lo dispuesto en el punto 11.5 de la Sección C que reza “Ningún cambio o corrección en cualquiera de los registros del estudio deberá ocultar o eliminar el dato original. Las correcciones deben ser fechadas e inicializadas por el autor.”

Que se tiene presente la prueba documental ofrecida por la el Investigador Principal en el punto III de su descargo.

Que en cuanto a la prueba documental ANEXO XVII: Disposición ANMAT DI-2018-2435-APN-ANMAT#MSYDS del 11 de diciembre de 2018 que autorizó la realización del estudio clínico objeto 70 del presente expediente, cabe señalar que la misma obra en autos incorporados por esta Administración Nacional como documentos del sistema de documentación electrónica.

Que con relación a la prueba informativa, el investigador principal solicita sendos libramientos de oficios: a SCIREPTRIALS S.R.L. como representante de Laboratorio Sophia S.A. de C.V., con domicilio en Williams 1875, Rincón de Milb Buenos Aires, para que informe si los Anexos I, II, III, IV, VII, XI y XVIII corresponden con documentos en su poder y en el de su representada Laboratorio Sophia S.A. de C.V. (ANEXO I: Reporte de Visita de inicio con fecha 30 de julio de 2019; ANEXO II: Nota al Archivo de la monitora Luz Dary Laverde López del 7 noviembre de 2019; ANEXO III: Nota al Archivo de la monitora Luz Dary Laverde López del 4 febrero de 2020; ANEXO IV: Carta de seguimiento de visita de monitoreo ciego No. 1 del 26 de agosto de 2019; ANEXO VII: Cartas compromiso de equipo de investigadores; ANEXO VII: Cartas compromiso de equipo de investigadores; ANEXO XI: Presentación sobre el protocolo del estudio clínico efectuada por el Dr. Oscar Olvera Montaña en la visita de inicio del 5 de junio de 2019; ANEXO XVIII: Contrato vigente de servicios profesionales entre patrocinante investigador.

Que, asimismo, solicita se libre oficio al Comité de Ética en Investigación INAER, con domicilio Arenales 3146 1e B, C.A.B.A., para que informe si los Anexos V, VI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XXI y XXII se corresponden con documentos recibidos por dicho Comité. (ANEXO V: Comunicación efectuada al Comité de Ética el 14 de febrero de 2020; ANEXO VI: Documento y certificación del Comité de Ética del 6 de abril de 2020; ANEXO XII Nota del 25 de julio de 2017 por la cual sometió a evaluación del Comité de Ética INAER la versión 2.0 del protocolo de fecha 25/01/2017. ANEXO XIII: Documento del 4 de septiembre de 2017 del Comité de Ética INAER que aprobó el protocolo y documentos relacionados, y fe de erratas del 14 de septiembre de 2017; ANEXO XIV: Documento del 10 de septiembre de 2018 del Comité de Ética INAER que reprobó el protocolo y documentos relacionados; ANEXO XV: Nota del 8 de octubre de 2018 por la cual sometí al Comité de Ética INAER hoja de información y consentimiento informado versión 3 con fecha 8/10/2018; ANEXO XVI: Documento del 22 de octubre de 2018 del Comité de Ética INAER que aprobó la hoja de información y consentimiento informado versión 3 de I / 10 /2018; ANEXO XXI: Notificación efectuada al Comité de Ética INAER por mi parte el 7 de agosto de 2019; ANEXO XXII: Documento del Comité de Ética de INAER frente a notificación del 7 de agosto de 2019.

Que, finalmente el investigador principal solicita se libre oficio a la Universidad del Salvador, con domicilio en Rodríguez Peña 640, C.A.B.A para que informe si los Anexos VIII, IX y X se corresponden con documentos en su poder (ANEXO VIII Resolución Rectoral USAL 330/15 y programas de todas las materias de la Especialización en Oftalmología de la Universidad del Salvador; ANEXO IX: "Convenio marco de cooperación, asistencia técnica y complementación" del 24 de septiembre de 2013 entre USAL e Instituto Scorsetti. ANEXO X: "Convenio de prácticas educativas de capacitación no rentada" de fecha 24 de septiembre de 2013 entre USAL e Instituto Scorsetti; y nómina de oficial de la USAL con profesionales que se encontraban realizando prácticas en el Instituto Scorsetti)

Que al respecto cabe señalar que el sumario sanitario se inicia con el objeto de que las partes puedan ejercer el derecho de defensa en juicio y que la cuestión ventilada quede resuelta a la luz de los hechos y la prueba que se produzca.

Que, asimismo, si bien el ejercicio del derecho de defensa por parte del administrado comprende ofrecer y



producir prueba, el órgano interviniente en el procedimiento administrativo no se encuentra obligado a llevar a cabo tales medidas probatorias si las mismas resultan inconducentes o ineficaces. En este sentido se ha expedido la Corte Suprema de Justicia de la Nación “No afecta la defensa en juicio el rechazo de una prueba ineficaz o inconducente para dirimir el litigio (CSJN, Fallos, 197:487; 199:284). Asimismo, el Tribunal Supremo ha considerado que “Deben indicarse para demostrar el agravio o la garantía las pruebas de que el recurrente se ha visto privado y la forma que hubieran influido en la decisión de la causa” (CSJN, Fallos, 270:481; 271:93).

Que toda vez que finalidad del sumario es la búsqueda y el esclarecimiento de la verdad material de los hechos, tal como se expuso anteriormente y siendo la prueba parte decisiva del proceso para la solución, valorada la prueba informativa ofrecida en el punto III.II del descargo presentado por el investigador principal mediante la cual solicita el libramiento de los oficios antes señalados su producción no resulta conducente, ya que en relación a los oficios solicitados a la firma SCIREPTRIALS S.R.L., al Comité de Ética en Investigación INAER y Universidad del Salvador no eximiría de responsabilidad al Investigador Principal por las faltas atribuidas toda vez que las imputaciones endilgadas fueron debidamente acreditadas y la producción de la citada prueba no aportaría ningún elemento que pueda desvirtuar los hechos constatados por la autoridad sanitaria respecto a las conductas que violan la norma imputada.

Que cabe señalar que la denegación de medidas de prueba inconducentes para la decisión del sumario no ocasiona agravio a la garantía de la defensa en juicio (conforme Fallos: 240:381).

Que, por último, al no existir elementos susceptibles de aportar datos que desvirtúen las circunstancias objetivas comprobadas en las actuaciones, cabe concluir que la firma Scireptrials S.R.L. incumplió lo dispuesto en la Disposición ANMAT N° 6677/10 con relación a su responsabilidad como patrocinador y el Dr. Daniel Horacio Scorsetti incumplió las previsiones de dicho cuerpo normativo en su carácter de investigador principal.

Que las constancias del expediente permiten corroborar los hechos que han dado origen al presente sumario y no ha existido una causal de justificación que encuentre amparo legal para excusar al patrocinador y al investigador principal, resultando su conducta antijurídica. Cabe señalar que las medidas correctivas que informa fueron adoptadas posteriormente a los hechos fácticos verificados en el marco de la inspección.

Que en cuanto a la calificación de las faltas, los hallazgos de la inspección ocurrieron en varias áreas de los procesos de las buenas prácticas clínicas: entrenamiento, proceso de consentimiento informado, evaluación de criterios de elegibilidad del protocolo, registro de datos, disponibilidad de documentación, requeridos para llevar a cabo el estudio en forma adecuada y a lo establecido por la Disposición ANMAT N°6677/10, Régimen de Buenas Prácticas Clínicas de Argentina considerando que la seguridad podría haberse visto afectada ello representa una falta moderada.

Que con relación a los derechos de los participantes por verse afectados conforme se describe en el presente proceso se considera una falta grave.

Que la calidad e integridad de los datos por encontrarse afectados severamente no serán utilizados para análisis, considerando que ello representa una falta muy grave.

Que la ex Dirección de Evaluación de Registro de Medicamentos (DERM) hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos en adelante (DICGRM), la Coordinación de Sumarios y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

ARTÍCULO 1°.- Impónese a la firma Scireptrials S.R.L., con domicilio en la calle Rodríguez Peña 2082, Ciudad

Autónoma de Buenos Aires y con domicilio electrónico en marcelaotero14@gmail.com, una multa de PESOS UN MILLON (\$1.000.000) por haber infringido por haber infringido la Sección C puntos; 3.3; 3.4; 3.14; 8.3.1; 11.1; 12.2.1 (i,p,r,t,x) en función del punto 12.1.1 y 12.1.2 Sección C; 12.3.1 (f) y 13 de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

ARTÍCULO 2°.- Impónese al Dr. Daniel Horacio Scorsetti, DNI 14.623.305, en su carácter de Investigador principal, con domicilio especial en Av. Córdoba 2011, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y en los correos electrónicos dscorsetti@gmail.com; genovesi.mariano@gmail.com y santiagombasso@gmail.com, una multa de PESOS UN MILLON (\$1.000.000) por haber infringido la Sección C puntos 2.3; 2.5; 5.1.2; 6.2; 11.2, 11.5; 12.2.1 (i,p,r,t,x) en función del punto 12.1.1 y 12.1.2 Sección C ; 12.3.1 (f) de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

ARTÍCULO 3°.- Notifíquese al Ministerio de Salud.

ARTÍCULO 4°.- 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 5°.- Anótese las sanciones en la Dirección de Gestión de Información Técnica, comuníquese lo dispuesto en el artículo 2° precedente a la Dirección Nacional de Habilidadación, Fiscalización y Sanidad de Frontera del Ministerio de Salud de la Nación, a efectos de ser agregado como antecedente al legajo profesional, comuníquese lo dispuesto a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

ARTÍCULO 6°.- Notifíquese de la presente a la Coordinación de Contabilidad dependiente de la Dirección General de Administración, para su registración contable.

ARTÍCULO 7°.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese a los interesados a los domicilios mencionados haciéndoles entrega de la presente disposición; dése a la Dirección de Gestión de Información Técnica y a la Dirección de Asuntos Jurídicos a sus efectos.

EX 2019-101731806- APN- DGA# ANMAT y agregado EX-2020-33769782- APN-DERM#ANMAT