



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

DISPOSICIÓN N°

11978

BUENOS AIRES, 27 OCT. 2016

VISTO la Disposición ANMAT N° 6677/11 y el expediente N° 1-47-8784-16-3, del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., comunica, en su carácter de representante de la firma JANSSEN RESEARCH AND DEVELOPMENT, LLC y patrocinadora local, a la DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS (DERM) hechos relacionados con el establecimiento elaborador de un producto en investigación.

Que dicho producto forma parte del estudio de farmacología clínica titulado: ESTUDIO FASE 2, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO PARA EVALUAR LA FARMACOCINÉTICA, SEGURIDAD Y ACTIVIDAD ANTIVIRAL DEL JNJ-63623872 EN COMBINACIÓN CON OSELTAMIVIR EN PACIENTES ADULTOS Y ANCIANOS HOSPITALIZADOS POR INFECCIÓN DE GRIPE A, protocolo 63623872FLZ2002, autorizado por Disposición ANMAT 6174 del 9 de junio de 2016.

Que en la nota de comunicación de fecha 28/06/2016 de fs. 1-2 la apoderada de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. señala que durante una inspección de verificación de buenas prácticas de manufactura (BPM), realizada en febrero de 2016 por la autoridad sanitaria de Suecia (Medical



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

DISPOSICIÓN N°

11976

Products Agency), a la planta de la firma BEND RESEARCH INC. (de EEUU), donde se elaboró el producto en investigación, se detectaron diversos incumplimientos, algunos de los cuales fueron calificados como críticos y mayores.

Que la firma continúa informando que como consecuencia de los resultados de la inspección, la autoridad sanitaria sueca consideró que la certificación de la planta (cuyo vencimiento operaba en el mes de agosto de 2015) debía ser retirada por incumplimiento de las BPM.

Que como consecuencia de lo expuesto, la DERM citó a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. a la instancia de entrevista de estudios de farmacología clínica, requiriendo la presentación de toda la información y documentación pertinente a lo informado.

Que como consta en el Acta de Entrevista de fecha 07/07/2016 (obrando a fs. 33/36 y anexo de fs. 37/38), la apoderada de la firma y funcionarios de la DERM procedieron a analizar las circunstancias existentes y toda la documentación disponible en los actuados.

Que en dicho acto, en oportunidad de brindar las explicaciones del caso, la representante de la firma patrocinadora manifestó que el lote del producto en investigación no ingresó al país y además, que se trata del único estudio clínico autorizado en el cual el producto fue elaborado en las instalaciones de la firma BEND RESEARCH INC.

Que asimismo sostuvo que la fecha de elaboración del producto en investigación se halla indicada en el documento agregado a fs. 3-5 por el sector

VP
A



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

DISPOSICIÓN N°

11978

de evaluación de riesgos de Janssen Pharmaceutica NV y que la compañía entiende que el certificado de BPM de la planta tercerista se mantuvo vigente hasta el mes de agosto de 2015.

Que de acuerdo a la documentación existente, la DERM señala que si bien la verificación de GMP (BPM) y la medida de retiro de la certificación correspondiente por parte de la autoridad sanitaria sueca se producen con posterioridad al mes de agosto de 2015, dada la clase de incumplimientos informados, a su criterio no existen constancias que den certeza de la adecuación de las condiciones técnicas del elaborador contratado con anterioridad a dicha fecha, en la que habrían sido elaborados los lotes involucrados.

Que asimismo la DERM considera que en base a lo precedentemente expuesto, el producto en investigación autorizado por esta ANMAT para la realización del estudio clínico mediante Disposición ANMAT N° 6174/16, no cuenta con las garantías exigidas por la Disposición ANMAT N° 6677/10 correspondientes, existiendo un riesgo sanitario en el caso de que el mismo fuera utilizado en la realización del estudio.

Que teniendo en cuenta lo anterior, la DERM considera que una deficiencia crítica de cumplimiento de las BPM puede afectar en forma directa la calidad del producto.

Que en consecuencia, la DERM en el mismo acto pone en conocimiento de la firma patrocinadora las siguientes medidas: 1) la suspensión, con carácter preventivo, del estudio clínico autorizado por la Disposición ANMAT N° 6174/2016, hasta tanto se modifiquen las condiciones que originan la medida



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

DISPOSICIÓN N°

11976

o bien, se proceda a la cancelación del ensayo; 2) requerir por su intermedio a la firma patrocinadora en el extranjero, que justifique ante esta Administración Nacional y aporte la documentación de respaldo, en debida forma y traducida, de la presunta inconsistencia entre la declaración jurada del patrocinador de cumplimiento de las BPM de la planta fabricante, presentada en el trámite del estudio clínico correspondiente, y el hecho que en la fecha de suscripción del documento (25/02/2016), subsistía la medida de retiro del certificado por la autoridad sanitaria sueca.

Que en oportunidad de brindar las respuestas, en fecha 22/07/2016, con respecto al punto 1), la firma informa que la decisión del patrocinador no es cancelar el estudio en Argentina, ya que hay una posibilidad de reclutar a los pacientes en la próxima temporada de gripe en el Hemisferio Sur (2017), y que en caso de que esto suceda, presentarán a la ANMAT un certificado de BPM válido del nuevo fabricante del producto en investigación, solicitando la reactivación del estudio en Argentina, y que en caso de no ser así, informarán a la ANMAT que el estudio clínico se cancelará en Argentina.

Que con respecto al punto 2), la firma agrega una nota no rubricada por responsable alguno de la casa matriz, con la firma de la apoderada de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., por la cual se informa que en el momento de la presentación del estudio clínico ante la ANMAT en febrero de 2016 no había ninguna indicación de que la agencia europea (EMA) considerara que el fabricante, Bend Research Inc., no cumplía con las BPM, ya que el certificado de BPM de la Unión Europea, el cual fue emitido por la Agencia de



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

DISPOSICIÓN N°

11976

Medicamentos (MPA) de Suecia todavía estaba publicado en la página web Eudra GMP en ese momento, y que no fue hasta el 20 de abril de 2016 que la MPA sueca emitió un informe, en relación con auditorías realizadas en agosto de 2015 y febrero de 2016, acerca de que el certificado de BPM sería retirado.

Que asimismo agrega que esta información le fue comunicada a la patrocinadora el 3 de mayo de 2016 por parte de Bend Research Inc., a través de una Notificación al Cliente CN-0141, cuya copia adjunta a fs. 44, y que en mayo de 2016 se anunció públicamente a través de la página web Eudra GMP información similar con respecto a la incapacidad de Bend Research Inc. de renovar su certificado de BPM.

Que los requisitos y condiciones para la realización de estudios clínicos se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6677/10 - RÉGIMEN DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA PARA ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

Que la mencionada disposición define al PATROCINADOR como la "persona física o jurídica responsable de iniciar, administrar, controlar y financiar un estudio clínico".

Que la adopción de medidas preventivas está prevista en el artículo 3º de dicha disposición, el cual establece que "Cualquier incumplimiento al régimen que se aprueba por el artículo 1º de la presente Disposición hará pasible a los infractores de las sanciones previstas en Ley 16.463 y en el Decreto N° 341/92, sin perjuicio de la adopción de las medidas preventivas que correspondan".



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

DISPOSICIÓN N° 11976

Que en principio, las responsabilidades derivadas de la autorización de un estudio de farmacología clínica establecidas por la Ley 16.463 y la Disposición ANMAT N° 6677/10, son atribuidas de forma solidaria a las firmas patrocinantes y sus representantes en la Argentina.

Que la citada disposición establece en la Sección B, acápite 2. DOCUMENTACIÓN GENERAL; punto 2.1 lo siguiente: "Solicitud de autorización del estudio: el patrocinador del estudio deberá presentar a esta Administración los siguientes documentos para solicitar su autorización, en el orden indicado: ...e) declaración jurada original del patrocinador de que el producto en investigación cumple con los requisitos de BPF establecidos para tal fin. En el caso de productos no completamente regidos por BPF, se deben identificar los aspectos de la producción que no cumplen las BPF;..."

Que asimismo la aludida disposición en el acápite 8 de la Sección C (PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN. 8.1.1 Fabricación, envasado y etiquetado) establece que: "El patrocinador debe asegurar que todos los productos en investigación sean fabricados según BPF, si correspondiese, y envasados de manera segura para prevenir su contaminación o deterioro durante el transporte y almacenaje".

Que dentro de la misma Sección, en el apartado 15.1 sobre la SUSPENSIÓN O CANCELACIÓN DEL ESTUDIO establece que, "un estudio puede ser suspendido o cancelado por el investigador, la institución sede, el patrocinador, el CEI o por esta Administración. En tales casos, el motivo debe justificarse y comunicarse a las demás instancias".

UP

JH



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

DISPOSICIÓN N°

11976

Que en consecuencia, y en virtud de las constancias obrantes en el presente trámite corresponde suspender la autorización de la realización del estudio clínico otorgada a la firma Janssen-Cilag Farmacéutica S.A. en representación de Janssen Research & Development, LLc., por Disposición ANMAT N° 6174/16, hasta tanto presente un certificado de BPM válido del fabricante del producto en investigación, sin perjuicio de otras medidas que, de conformidad con la normativa vigente, correspondan.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Suspéndese la autorización para realizar el estudio de farmacología clínica, otorgada mediante Disposición ANMAT N° 6174/16, a la firma Janssen-Cilag Farmacéutica S.A. en representación de Janssen Research & Development LLc., hasta tanto presente un certificado de BPM válido del fabricante del producto en investigación, en razón de los fundamentos expuestos



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

DISPOSICIÓN Nº

11976

en el considerando de la presente disposición.


ARTÍCULO 2º.- Regístrese. Por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese a la firma Janssen-Cilag Farmacéutica S.A., al domicilio de la calle Mendoza 1259, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (C1428DJG), al Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía, al Comité de Ética en Investigación del mencionado Hospital y al Investigador Dr. Marcelo Horacio Losso, los tres últimos al domicilio de la calle Urquiza 609, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, (C1221ADC) haciéndoles entrega de la copia de la presente disposición. Cumplido, remítanse los actuados a la DERM para la prosecución del trámite que corresponda.

Expediente Nº 1-47-8784-16-3

DISPOSICIÓN Nº

11976

Fs.


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