



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

**DISPOSICIÓN N°**

**7566**

BUENOS AIRES,  
18 SEP 2015

VISTO el expediente N° 1-47-9218-12-8 y agregado n° 1-47-11650-13-1 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Disposición A.N.M.A.T. N° 5128/10 se autorizó a la firma BOEHRINGER INGELHEIM SA a realizar el Ensayo Clínico denominado: “Estudio de fase II, abierto, de continuación, sobre la tolerabilidad, seguridad y eficacia a largo plazo de BIBF 1120 en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática”, Protocolo BI 1199.35, versión final de fecha 25/11/09, en los términos de la Disposición A.N.M.A.T. N° 5330/10, reemplazada luego por la Disposición ANMAT N° 6677/10 (Régimen de Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica).

Que en el marco de los informes de avances periódicos, se notificó a esta Administración que en el Centro INSARES S.A. (uno de los centros sito en la ciudad de Mendoza donde se llevaba a cabo el ensayo), cuyo Investigador Principal (IP) es el Dr. Osvaldo Calleja, se advirtieron hallazgos que podrían implicar incumplimientos de las aludidas Buenas Prácticas.

Que con motivo de lo expuesto, el Departamento de Evaluación de Medicamentos - DEM - (hoy Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos DERM-INAME) efectuó una inspección al mencionado centro, tal como surge del Acta de Inspecciones que obra a fs. 30/42.



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

## DISPOSICIÓN N° 7566

Que de la aludida Acta de Inspección surgen algunas observaciones, las cuales fueron notificadas al patrocinador y al investigador principal, y respondidas por éstos, según surge de las constancias de fs. 70/74 y 92/95, respectivamente.

Que finalmente, el entonces DEM realiza el Informe Técnico Final, cuyas constancias lucen a fs. 116/130 Y 141/143, al que se remite por constituir fundamento de la presente disposición, informando que se detectaron hallazgos (algunos de las cuales se describen a continuación) y sugiere medidas para adoptar, en los términos de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que principalmente, los hallazgos se encuentran relacionados con la falta de un debido control por parte del patrocinador, generándose incumplimientos a la normativa vigente.

Que en este sentido, uno de los hallazgos fue que un miembro del personal del estudio no firmó algunos documentos previstos en la normativa, como la Carta de compromiso del investigador y su equipo a cumplir con el protocolo, la Declaración de Helsinki y el Régimen de Buenas Prácticas Clínicas, y otros miembros, incluidos el propio IP, suscribieron dichos documentos con posterioridad al inicio de sus actividades en el estudio, incumpliendo así la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 12.3.1, apartado n).

Que otro hallazgo fue que en el caso de los sujetos identificados como 3647, 3648 y 3998, el proceso de obtención del consentimiento



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

DISPOSICIÓN N° 7566

informado no fue debidamente documentado omitiendo indicar el horario de firma, la condición de vulnerabilidad que hizo necesaria la presencia de un testigo, entre otras, en infracción con la Disposición N° ANMAT 6677/10, la Sección C, puntos 5.2.6 y 5.2.7 de la mencionada normativa.

Que, asimismo, al menos dos pacientes suscribieron versiones de CI que todavía no habían sido aprobadas por esta ANMAT, incumpléndose la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 5.2.1.

Que, relacionado con lo expuesto en el párrafo precedente, el monitoreo realizado por el patrocinador detectó de forma tardía (dos años y medio posteriores a su firma) la utilización de las versiones de CI no aprobadas por ANMAT, incumpliendo la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C, punto 13.5, apartados d) y e).

Que por otra parte, se advirtió que no se registró correctamente en la historia clínica de un paciente el incumplimiento de un criterio de exclusión (criterio de exclusión 4: hombre sexualmente activo), en contravención de lo establecido en la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 11.2.

Que otro incumplimiento, fue con relación al sujeto identificado como AV 647, respecto del cual no se registraron la totalidad de los procedimientos indicados en el protocolo; en particular se omitió documentar en las visitas 3 y 4 que no hubo cambios en la medicación concomitante, incumpliendo el IP la Disposición ANMAT N° 6677/10 Sección C, punto 11.2.



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

DISPOSICIÓN N° 7566

Que respecto del sujeto identificado como SE 648, no se cumplieron con algunos procedimientos de seguridad establecidos en el protocolo (relacionados con enzimas hepáticas), en infracción con lo establecido por la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 2.5.

Que se detectó el envío tardío (8 meses de retraso) al centro por parte del patrocinador de una enmienda al protocolo, infringiendo la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 3.4.

Que asimismo se advirtió respecto del sujeto identificado como SE 648, la falta de realización de la visita de discontinuación, conforme se encuentra establecido en el protocolo, infringiendo la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 2.5.

Que otro hallazgo fue con relación al sujeto identificado como 648, respecto del cual no se registró en su historia clínica la medicación del estudio asignada, incumplándose la Disposición ANMAT N° 6677/10, Sección C, punto 11.2.

Que como consecuencia de los hallazgos detectados, y considerando que se ha creado un riesgo a la seguridad de los sujetos, de conformidad con las facultades establecidas en los puntos 12.2, 12.3 y 12.4 de la Sección D de la Disposición ANMAT N° 6677/10 la DEM (hoy DERM) estimó procedente adoptar las siguientes acciones oficiales: a) instruir sumario al Patrocinador e imponer la intensificación de la vigilancia del estudio a través de un plan de monitoreo presentado a fs. 135/137, lo que fue debidamente notificado conforme surge de las constancias de fs. 137 de las aludidas



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

DISPOSICIÓN N° 7566

actuaciones y b) la suscripción por parte del IP de una carta compromiso para realización de futuros ensayos clínicos.

Que en cuanto a la responsabilidad del patrocinador por la falta de un proceso de debido control, cabe destacar lo dispuesto por los puntos 3.1 y 3.8 ambos de la Sección C de la Disposición ANMAT N° 6677/10, los cuales establecen que: “3.1. 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 “3.8. El patrocinador debe implementar y mantener un proceso de control y garantía de calidad en todas las etapas del estudio basado en procedimientos operativos estandarizados (POE), con el objetivo de asegurar que el mismo se conduce y documenta según el protocolo y la presente normativa, y que los datos se procesan correctamente y son confiables”.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM-INAME) y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:



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

DISPOSICIÓN N°

7566

ARTÍCULO 1º.- Instrúyase sumario a BOEHRINGER INGELHEIM SA en su calidad de Patrocinador en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición A.N.M.A.T. N° 5128/10 por presunto incumplimiento a la Disposición N° 6677/10, Sección C, puntos 3.4, 3.8, 5.2.1 y 13.5, apartados d) y e), por los fundamentos expuestos en el considerando.

ARTICULO 2º - Hágasele saber al Dr. Osvaldo Calleja que con anterioridad a la participación como IP en otro estudio de farmacología clínica, deberá firmar una Carta Compromiso con esta ANMAT.

ARTICULO 3º - Téngase presente la intensificación de la vigilancia del estudio impuesta al patrocinador según constancias de fs. 105/107 de las actuaciones referidas en el Visto, conforme los fundamentos expuestos en el considerando de la presente.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Faltas Sanitarias de la Dirección General de Asuntos Jurídicos para la continuación del trámite.

Expediente N° 1-47-9218-12-8 y agregado N° 1-47-11650-13-1

DISPOSICIÓN N°

7566

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.