



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

DISPOSICIÓN Nº

7 6 1 4

BUENOS AIRES, **18 SEP 2015**

VISTO el expediente Nº 1-47-19897-13-7 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Disposición A.N.M.A.T. Nº 7145/11 se autorizó a la firma ACTIVA CRO SA, en representación de Daiichi Sankyo Pharma Development, a realizar el Ensayo Clínico denominado: “Estudio randomizado, controlado con placebo, doble ciego, Fase 1b/2 de U3-1287 (AMG 888) combinado con Trastuzumab más Paclitaxel en cáncer de mama metastásico (CMM) de reciente diagnóstico HER2 positivo”, en los términos de la Disposición A.N.M.A.T. Nº 6677/10 (Régimen de Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica).

Que en el marco de una inspección llevada a cabo por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM-INAME) en el Hospital Británico (uno de los centros sito en la ciudad Autónoma de Buenos Aires donde se llevaba a cabo el ensayo), cuyo Investigador Principal (IP) es el Dr. Ernesto Korbenfeld se advirtieron hallazgos que podrían implicar incumplimientos de las aludidas Buenas Prácticas Clínicas, tal como surge del Acta de Inspecciones que obra a fs. 5/14.

Que de la aludida Acta de Inspección surgen algunas observaciones, las cuales fueron notificadas al patrocinador y al investigador



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

DISPOSICIÓN Nº

7 6 1 4

principal, y dieron lugar a la suspensión del enrolamiento de sujetos en ese centro, como medida preventiva.

Que finalmente, la DERM realiza el Informe Técnico Final, cuyas constancias lucen a fs. 119/143, 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 Nº 6677/10.

Que cabe aclarar que el IP y el Patrocinador fueron notificados del mencionado informe técnico final, conforme surge de fs. 145 vta.

Que en este sentido, uno de los hallazgos fue que no se encontraron archivados en el centro los siguientes documentos: copia de la disposición de ANMAT de autorización del estudio, copia del Régimen BPC-EFC de ANMAT (Disposición 6677/10), la versión vigente de la Declaración de Helsinki, la nota de ANMAT de aprobación de la enmienda al protocolo versión 5.0, 24 Jul 2012, la nota de aprobación ANMAT del consentimiento informado Dr. Korbenfeld V6.1 05 nov 12, CV del responsable del laboratorio local, la matrícula de la Sub Investigadora Vanni María Yoana, documentación del entrenamiento en BPC de Yesica Bartolomeo, Karina Robledo y Juan Carlos Espina, documentación del entrenamiento en el protocolo de Yesica Bartolomeo, Chávez Laura, Karina Robledo, Medina Raul, Calderon María José, Pereyra Jorgelina y Juan Carlos Espina, y las notificaciones de RAMSI de otros centros e informes periódicos al CEI; todo ello incumpliendo lo establecido en la Disposición ANMAT Nº 6677/10, Sección C, Punto 12.1.1 y 12.3.



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

DISPOSICIÓN Nº

7 6 1 4

Que otro hallazgo fue la falta de firma de la carta compromiso a cumplir con el protocolo, la Declaración de Helsinki y el régimen de BPC- EFC de ANMAT, por parte de personal del estudio, infringiendo lo establecido en la Disposición ANMAT Nº 6677/10, Sección C, Punto 12.3.1, apartado n).

Que asimismo, se observó la utilización de un Consentimiento Informado (CI) que aún no se encontraba aprobado por esta ANMAT (Consentimiento informado Dr. Korbenfeld V6.1 05 nov 12), en contravención de lo establecido en la Disposición ANMAT Nº 6677/10, Sección C, punto 5.2.1.

Que se advirtieron fallas en el monitoreo con relación a la detección de hallazgos relevantes en los documentos esenciales, incumpliendo la Disposición ANMAT 6677/10, Sección C, Puntos 3.8 y 13.1.

Que en dos oportunidades, se omitió indicar en la historia clínica la hora de firma del CI, con relación al sujeto identificado como MS/001, incumpliendo la Disposición ANMAT Nº 6677/10, Sección C, puntos 5.2.6.

Que con relación al sujeto identificado como MS/2001, se advirtió la falta de cumplimiento de algunos procedimientos previstos en el protocolo del estudio (por ejemplo la realización de ecocardiogramas en los ciclos ciclo 3 y 9) y el ecocardiograma correspondiente al ciclo 8 al momento de la inspección no se encontraba cargado en el Formulario de Datos Clínicos, incumpléndose la Disposición ANMAT Nº 6677/10, Sección C, punto 2.5 y 3.8 y 11.1.



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

DISPOSICIÓN Nº

7006

Que se detectaron fallas en el monitoreo y verificación de la recepción de la medicación del estudio, encontrándose remitos de medicación recibida incompletos (e incluso faltante del remito correspondiente a 1 ampolla del lote N3531B03 y 1 ampolla del lote N3573B02), incumpléndose la Disposición ANMAT Nº 6677 Sección C, punto 8.3.1 y 13.

Que en la Historia Clínica en los ciclos 7, 8, 9 y 10 no consta número de lote de infusión del producto utilizado en el ensayo, infringiéndose la Disposición ANMAT Nº 6677 Sección C, punto 8.3.7 y 11.1.

Que el patrocinador detectó un desvío de temperatura en la planilla del freezer, en donde se encontraba almacenado el producto de estudio, sin poder acreditar qué acciones correctivas o preventivas se tomaron al respecto, incumpléndose la Disposición ANMAT Nº 6677/10, Sección C, punto 3.8 y 8.1.1.

Que en la inspección se advirtieron fallas en el monitoreo de las planillas de temperatura y las condiciones de almacenamiento de los productos, incumpléndose la Disposición ANMAT Nº 6677/10, Sección C, Punto 13.

Que asimismo, se detectaron en los remitos, planillas de contabilidad e historias clínicas con algunos lotes correspondientes a envases del producto “Herceptín 440 mg” utilizado en el ensayo clínico, de los cuales se desconocía su procedencia y seguridad (Lotes N3531B03, N3573B02, N3574B02, N3561B02), infringiéndose la Disposición ANMAT Nº 6677/10, Sección C, Punto 8.3.1.



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

DISPOSICIÓN Nº

7 6 1 4

Que como consecuencia de las 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 Nº 6677/10 DERM estimó procedente adoptar las siguientes acciones oficiales: a) con relación al IP, la suscripción de carta compromiso con la Administración para futuros ensayos clínicos y la obligación de redactar un procedimiento para el manejo de la medicación en el centro de investigación (recepción, almacenamiento, contabilidad, registros, devolución/ destrucción), describiendo qué mejora se ha implementado en el procedimiento para alertar/detectar excursiones de temperatura del freezer/ heladera, el cual ha sido presentado a fs. 159/162; y b) con relación al patrocinador la instrucción de un sumario sanitario por los incumplimientos descriptos, la intensificación de la vigilancia de este estudio y de futuros estudios, mediante la monitorización del mismo, y la presentación de un informe periódico anual del estudio a esta ANMAT en forma anticipada, lo que ha sido presentado a fs. 147/149 y 151/156.

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 Nº 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



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

DISPOSICIÓN Nº **7614**

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:

ARTÍCULO 1º.- Instrúyase sumario a la firma ACTIVA CRO SA, en representación de Daiichi Sankyo Pharma Development, en su calidad de Patrocinador en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición A.N.M.A.T. Nº 7145/11, por presunto incumplimiento a la Disposición Nº 6677/10, Sección C, puntos 2.5, 3.8, 5.2.1, 5.2.6, 8.1.1, 8.3.1, 8.3.7, 11.1, 12.1.1, 12.3, 12.3.1 apartado n), 13 y 13.1, por los fundamentos expuestos en el considerando.

ARTICULO 2º - Dáse por notificado al Dr. Ernesto Korbenfeld que con anterioridad a la participación como IP en otro estudio de farmacología clínica,



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

DISPOSICIÓN Nº

7 6 1 4

deberá firmar una Carta Compromiso con esta ANMAT, de acuerdo a la constancia obrante a fs. 145 vta.

ARTICULO 3º - Téngase presente el procedimiento para el manejo de medicación dentro del centro presentado por el Dr. Ernesto Korbenfeld, los informes de avance presentados por el patrocinador y la intensificación de la vigilancia del estudio impuesta al patrocinador, 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 Nº 1-47-19897-13-7

DISPOSICIÓN Nº 7 6 1 4

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