



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N.º 2626

BUENOS AIRES, 12 ABR 2011

VISTO el Expediente N.º 1-47-21239-07-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por Disposición ANMAT N.º 3166/07 se autorizó a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. a realizar el estudio clínico denominado "Estudio de otitis media clínica y neumonía (COMPAS): estudio de fase III doble ciego, randomizado, controlado, multicéntrico para demostrar la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada 10 valente de Glaxosmithkline (GSK) Biológicos (GSK 1024850^a) para la prevención de la Neumonía Adquirida de la Comunidad (NAC) y la Otitis Media Aguda (OMA). COMPAS 109563 (10PN-PD-DIT-028) Versión: 8 de diciembre de 2006" en centros ubicados en las provincias de Santiago del Estero, San Juan y Mendoza, designándose un investigador principal en cada una de ellas, como así también al Dr. Miguel Tregnaghi en carácter de investigador responsable logístico y coordinador para el estudio en Argentina.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N° 2626

Que con relación al centro de investigación autorizado en la provincia de Mendoza, cuyo investigador principal es el Dr. Héctor Abate, se llevó a cabo una inspección los días 5, 6 y 7 de noviembre de 2007 en el Hospital Dr. Humberto Notti efectuándose tanto al Investigador Principal (en adelante IP) como a la firma patrocinante Glaxosmithkline Argentina S.A. (en adelante GSK) diversas observaciones, tal como constan en el Acta de Inspección de fojas 6/14, las cuales fueron respondidas por GSK a fojas 61/63 y 87/93 y por el IP a fojas 76/78.

Que con fecha 3, 4 y 6 de diciembre de 2008 se realizó una nueva inspección en el mencionado centro, tal como consta en el acta de inspección de fojas 98/130, efectuándose observaciones al IP y al patrocinante GSK, adjuntándose las respuestas a fojas 533/582 por parte del IP y a fojas 521/531, 1086/1090, 1109 y 1125 por parte de GSK.

Que a fojas 1169/1248 obra el informe técnico final de inspección, elaborado sobre la base de las observaciones realizadas en las dos inspecciones llevadas a cabo en el Hospital Dr. Humberto Notti y las respuestas del IP y de GSK, avalado por la Dirección de Evaluación de Medicamentos (en adelante DEM) a fojas 1249.

Que en el aludido informe se considera que el IP habría incumplido los ítems 1 y 2, punto A, capítulo IV, Anexo I de la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

Disposición ANMAT N.º 5330/97, por los siguientes motivos: 1) Falta de documentación de antecedente de niño sano (ver criterio de inclusión N.º 4) -en ambas inspecciones y aún posterior al requerimiento efectuado el 13 de diciembre de 2007- al respecto: implementar en todos los centros la disponibilidad de libreta sanitaria a los fines de corroborar los datos requeridos por protocolo en cuanto a edad gestacional, antecedentes de niño sano y antecedente de vacunación o fotocopia de HC perinatal para menores de 8 semanas); 2) vacunación sin constatar edad gestacional (ej: paciente 62 y 49 del Centro Luján de Cuyo), constatada durante la primera inspección; 3) Imposibilidad de documentar qué viales fueron administrados al inicio del estudio en el sujeto 17050 del Centro N.º 16; sujeto 2296 del vacunatorio central; sujetos: 14011, 14012, 14013 del Centro Luján de Cuyo; 4) Incumplimiento del protocolo tal como fuera aprobado por la Administración en cuanto a controles de seguridad por administración de la vacuna, con falta de registro correcto del horario de vacunación o falta de dicho control como fuera documentado en el Centro de Salud N.º 60, donde se entrevistó a las madres de dos de los sujetos vacunados en el día de la inspección y que fueran documentados por Actas respectivas que obran a fojas 131 y 132 (diciembre de 2008); 5) extravío de documento fuente del paciente 14100/PAM del Hospital Notti (hojas de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N.º 2626

enfermería desde 8 de octubre al 20 de noviembre de 2007); sujeto 170, visita uno; sujeto 096, días 6, 7, 8 y 10 de julio de 2008; 6) falta de documentación de la presencia de defectos congénitos mayores como criterio de eliminación durante el estudio, teniendo en cuenta los antecedentes familiares y personales del paciente y la evolución clínica durante la permanencia el sujeto en el estudio: sujeto 14100/PAM; 7) documentación fuera de tiempo de los criterios de eliminación los pacientes en las visitas correspondientes o falta de registro que los avale: sujetos 170 (visita 2), 288 (visita 2), 2221 (visitas 2 y 4), 2075 (visita 3), 2073 (visitas 3, 4 y 5), 2043 (visitas 3 y 4), 2165 (visita 3), 62 (visitas 3 y 4), 175 (visitas 3 y 4), 5540 (visita 3), 2164 (visitas 3 y 4), 175 (visitas 3 y 4); 8) falta de documentación que avale los criterios de eliminación en pacientes con administración de corticoides durante el desarrollo del estudio: ejemplo sujeto 293; 9) documentación de los criterios de elegibilidad fuera de tiempo y forma: sujetos 059 y 2043; 10) incorporación tardía de libreta de salud que avale la edad gestacional y antecedentes perinatológicos no incorporada hasta la fecha de la inspección o incorporada tiempo después de la requisitoria de ANMAT: sujetos 14037, 288, 2075, 2072, 2043, 66, 175, 2221, 2165 y 062; 11) sujeto 2070: no puede comprobarse el adecuado cumplimiento con los requerimientos del protocolo (punto 5.5.1.1 procedimientos adicionales



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

del estudio para el subgrupo "INMUNO Y REACTO") debido a que la abuela, analfabeta, es quien otorga el consentimiento y única presente durante la visita de selección; 12) cruce de viales/administración de vial inadecuada en los siguientes casos: a) visita 2: sujetos 2164; b) visita 3: sujeto 2221; c) visita 3: sujeto 3030; d) visita 2: sujeto 12398, dosis 3 en lugar de dosis 2; e) visita 3: sujeto 12192; f) visita 2: sujeto 12199; 13) sujeto 14037: uso de documento intermedio para registro del dato fuente (en vez de historia clínica); no se encuentra dicho documento adjunto a la historia clínica donde pueda corroborarse el origen del dato.

Que asimismo la DEM considera que el IP habría incumplido los ítems 1 y 2, Punto A, Capítulo IV, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97, por cuanto se advirtió una falta de seguimiento y registro adecuado de los eventos adversos ocurridos durante el estudio que permita descartar la seriedad de los mismos en los sujetos identificados como 5255, 5472, 12192, 9230.

Que así también se estima que el IP habría incumplido los ítems 3 y 5 del Punto A, Capítulo IV y el Punto 2 del Capítulo XI, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97, por los siguientes motivos: 1) anulación de consentimientos informados de pacientes que no participaron del estudio, como en el caso del sujeto 17020, por instrucción del patrocinante; 2) vacunación de un sujeto cuya madre se



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N° **2626**

habría negado a participar del estudio: Sujeto 9050 del Centro 16 con fecha 4/9/07, quien ingresa al estudio al día siguiente (constatado durante la primera inspección a la provincia); 3) randomización previa a la firma del consentimiento informado (CI), en el sujeto 5212, del Centro Godoy Cruz, que no cumple con criterios de selección (constatado en la primera inspección); 4) inadecuada documentación de filiación de los sujetos: a) falta de documentación que avale la edad materna, falta de DNI o falta de partida de nacimiento que avale filiación, al momento de la inclusión en los sujetos: 5234, 5212, 5224, 17037, 17044, 5234, 063, 5599, 5490, 9230; b) Madre menor de edad, firma la abuela sin documentación de filiación que avale la filiación materna en los sujetos identificados como 5524 y 14108; c) Firma de la abuela, siendo que el padre del menor es mayor de edad, en los sujetos 9329, 5548 y 265; d) Incorporación tardía de acta de nacimiento del padre del sujeto cuyo DNI se hallaba en trámite al momento del ingreso al estudio y que permitiera certificar la edad del mismo, en los sujetos 5662 y 12162; e) En el sujeto 12043 firma el padre menor de edad, encontrándose en trámite tanto el DNI del padre como el de la madre; f) Firma de CI por abuelos maternos o paternos en el caso de tener el sujeto madre menor de edad y padre mayor de edad que no puede asistir a la firma por cuestiones laborales : sujetos 265, 5548, 039 (en este último caso, la notificación



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N° 2626

de errores de la versión 2.1 del CI firma la abuela y luego la madre menor de edad); g) Inadecuada documentación de tutela legal según lo establecido por el Código Civil en los pacientes: 5224, 207, 265, 12748, 9247, 15852 (madre menor de edad, firma la abuela materna, y no se hace referencia a la condición paterna o no se documenta adecuadamente la minoría de edad); h) en los sujetos 12323 y 12748 firman el consentimiento informado por los padres menores sin documentación de tutela legal; i) No se dispone de documentación que avale la edad paterna y el consentimiento es firmado por la abuela/o en los sujetos 9489, 9329 y 9247; j) Madre menor de edad firma la notificación del error de versión de consentimiento en el sujeto 9489; k) Incumplimiento del anexo al consentimiento informado, versión 1 local Argentina (grupos NAC-EI e Inmuno-Reacto), para implementación del párrafo 4.3.14 de la Resolución ex. MS y AS N° 1490/07, aprobado por Nota del 06-05-07 por esta Administración (fs. 1682 del Expte. N° 1-47-4367-7-7) para el sujeto 063; l) En el sujeto 2743: Error en la fecha de firma del testigo, con nota aclaratoria firmada por la madre del sujeto y según el IP carecía de datos de contacto por tratarse de un testigo independiente; n) En el sujeto 2940: incorporación al estudio del sujeto cuya madre, quien otorga el CI, tiene antecedentes de psicosis, sin evaluar su capacidad al momento del ingreso al estudio,






Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

sino meses después. Ingresa al estudio en Marzo 2008 y en junio 2008 se realiza evaluación psicológica. Deberá tenerse en cuenta además que la madre posteriormente viaja al exterior y la abuela queda a cargo, solicitando la tutela legal del sujeto. Aún así el sujeto no fue discontinuado del estudio; ñ) En el sujeto 9483: El Formulario de Consentimiento Informado fue firmado por la madre mayor de edad. La notificación de la nueva versión del CI en la que se informa el número correcto de contacto con ANMAT fue firmada por el padre. No se encuentra copia del DNI del padre documentando la mayoría de edad; o) En el sujeto 12346: se advierte la firma de dos Formularios de Consentimiento Informado (versión 1.3) en dos fechas distintas por desconocimiento por parte de la inclusión del sujeto.

Que los responsables de los sujetos incluidos en el ensayo clínico firmaron una nota aclaratoria respecto de una nueva versión del CI (versión 2.1), pero no firmaron esa nueva versión del CI (se aclara que la nota informaba el cambio de domicilio y nombre del Comité de Ética: Doctor Virgilio "Foglia" y el error tipográfico en las líneas gratuitas de ANMAT de la versión 2.1 del CI).

Que asimismo se informa que el IP habría incumplido el ítem 11, del punto A, Capítulo 4, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97, por haber suministrado la vacuna en estudio expuesta a



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

temperaturas fuera de rango, sin detección del sistema de alarma activo, previa a la aprobación por parte del patrocinante, a los sujetos 9333, 9231, 9155, 9247, 9251, 9253, 9329.

Que finalmente considera que la firma GSK habría incumplido el ítem 5.B, Capítulo IV, Anexo I de la Disposición N.º 5330/97 que establece: "las siguientes son obligaciones del patrocinante: (...) 5. asegurar la vigilancia del estudio mediante la monitorización del mismo", por cuanto sobre las observaciones realizadas en las inspecciones, si bien fueron detectados los desvíos mediante visitas de monitoreo e informados a la ANMAT, no se tomaron medidas de discontinuación oportuna de los pacientes que ameritaron discontinuación (consentimientos informados: documentación adecuada de la tutela legal de los sujetos; no se tomaron conductas de discontinuación de sujetos al detectar desvíos sistemáticos; falta de adecuada documentación del proceso de randomización y asignación del tratamiento del estudio en los centros periféricos), como así también por cuanto en las instrucciones brindadas a los investigadores por los monitores locales con respecto de la obtención del CI, se habría indicado que podrían firmar el CI el padre mayor o los abuelos maternos en caso de que uno de los padres fuese menor de edad y el otro mayor.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

Que por Disposición ANMAT N.º 3812/09 se ordena la instrucción del sumario al Dr. Miguel Tregnaghi en su calidad de Investigador Responsable y Coordinador en Argentina y al Dr. Héctor Abate en su calidad de Investigador Principal en el Centro autorizado en la Provincia de Mendoza, ambos en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N.º 3166/07 por presunto incumplimiento de la Disposición ANMAT 5330/97, Anexo I, Capítulo IV, Punto A, ítems 1, 2, 3, 5, 9.1 y 11 y Capítulo XI, Punto 2, por los fundamentos expuestos.

Que a su vez, se ordena la instrucción de un sumario a la firma GSK en calidad de patrocinante del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N.º 3166/07, por presunto incumplimiento del ítem 5, Punto B, Capítulo IV, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97.

Que a fojas 1279/1316 Glaxosmithkline Argentina S.A. (en adelante GSK) presenta su descargo y ofrece prueba documental agregada a fojas 1317/1370; lo propio hace a fojas 1371/1392 el Dr. Héctor Abate, por medio de su representante Miguel Silveyra y el Dr. Miguel Tregnaghi a fojas 1736/1742 también por intermedio de su representante.

Que a fojas 1744/1759 la DEM elabora un informe acerca de los descargos presentados.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

Que en su descargo GSK se presenta agraviándose del plazo de 3 días otorgado por la Ley 16.463 para realizar su defensa y contestar a las imputaciones realizadas mediante la Disposición ANMAT N.º 3812/09.

Que al respecto la Instrucción señala que los plazos son perentorios e improrrogables de acuerdo con la Ley 16.463 en su art. 21.

Que manifiesta la sumariada que fue GSK quien puso en conocimiento de la ANMAT las irregularidades surgidas en el marco del estudio.

Que aclara que la empresa no incumplió con ítem 5, apartado B, Capítulo IV, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97, sino que por el contrario en todo momento monitoreó y vigiló el Estudio, respondiendo diligentemente a todo lo relativo al ensayo, sus posibles inconvenientes e implementando las correcciones y planes de acción correspondientes.

Que con respecto a esta defensa, la DEM manifiesta que los puntos imputados fueron hallazgos de inspección que generaron medidas correctivas que nunca fueron implementadas.

Que aclara la DEM que las observaciones que surjan del monitoreo deben ser corregidas mediante las medidas pertinentes en



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

forma inmediata, y que, en el presente caso, no se discontinuó el tratamiento a los sujetos que firmaron el CI sin contar con la representación legal en tiempo y forma, ni tampoco a los sujetos que fueron incluidos sin verificar los requisitos del protocolo.

Que señala la DEM que las medidas oportunas deben ser tomadas por el patrocinante cuando las observaciones surjan de las visitas de monitoreo, aplicando dicha observación a los hallazgos pertinentes a cada sujeto revisado durante la inspección.

Que asimismo manifiesta la DEM que se brindaron informaciones erróneas con respecto de las posibilidades de obtención del CI de los menores por parte de los abuelos aunque el padre fuera mayor de edad.

Que en su descargo, el Dr. Abate manifiesta que se tomaron acciones correctivas en los centros que, según señala el imputado, no habían sido verificadas por parte de la Autoridad Regulatoria a esa fecha; agregando que en reuniones posteriores a las inspecciones no se solicitaron formalmente cambios en los procedimientos del estudio que, a criterio de la Autoridad Regulatoria, pudieran estar afectando la seguridad de los sujetos.

Que expresa que las imputaciones efectuadas por Disposición ANMAT N.º 3812/09 fueron producto de lo informado por



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

GSK en observaciones comunes y corrientes a un estudio de esta magnitud.

Que señala el Investigador Principal que solamente en los centros de Mendoza lleva reclutados 6774 sujetos y que, sin embargo, los supuestos incumplimientos se refieren a 70 sujetos, es decir una ínfima parte del total del estudio, agregando que no puede pensarse que en un estudio de semejante magnitud dicho porcentaje tenga alguna relevancia significativa, dado que los incumplimientos en ningún momento pusieron en riesgo la vida de los menores y se debieron, en una amplia mayoría, a errores formales o administrativos que fueron solucionados en cada oportunidad y en debido tiempo.

Que por otra parte, el Investigador Principal manifiesta que las inspecciones realizadas por la ANMAT poseen defectos formales y materiales, en primer lugar, en cuanto a la motivación del Acto ya que el motivo por el cual se decide su realización es una "inspección de rutina", no siendo ello consistente con la Disposición ANMAT N.º 690/05 que regula dicho procedimiento.

Que continúa el Investigador Principal señalando que las inspecciones pueden realizarse por causas determinadas en la propia norma, las cuales se encuentran establecidas en los criterios de selección de protocolo y de centro (apartados 3.1 y siguientes); agregando que la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N.º 2626

otra posibilidad de realizar una inspección sin causa es por denuncia (apartado 3.1.2.6) y que ninguno de estos supuestos se encuentran acreditados en las actas de inspección.

Que en este mismo sentido el sumariado agrega que no consta en el expediente que motivara la instrucción del sumario la designación y selección de los inspectores de parte del Director de la Dirección de Evaluación de Medicamentos, conforme lo requiere el apartado 3.2 de la Disposición ANMAT N.º 690/05.

Que asimismo el sumariado manifiesta que tampoco existe constancia en las actuaciones sobre la debida comunicación de la inspección al Investigador Principal, con la indicación de días y horas y con 15 días de anticipación (apartados 3.1.2.5; 3.1.2.6 y 3.4.2).

Que agrega el Investigador Principal que no se comunicó tampoco fehacientemente al Investigador Principal, como así tampoco al Patrocinador la documentación que debería estar disponible al momento de la inspección (apartado 3.4.3).

Que con respecto al Informe Técnico Final, que motivara la instrucción del sumario, el Investigador Principal manifiesta que adolece de vicios graves que afectan su validez y eficacia jurídica, tales como no contemplar adecuadamente las medidas correctivas y las distintas observaciones que se realizaron al contestar los informes parciales de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

inspección; la indicación de acción oficial es exorbitante a la competencia de los Inspectores ya que éstos deben limitarse sólo a emitir recomendaciones sobre Buenas Prácticas de Investigación Clínica, no pudiendo ser la instrucción de un sumario parte de dichas recomendaciones; no hubo hallazgos significativos que justifiquen la instrucción de un sumario y además la propia Administración procedió a registrar y autorizar la vacuna objeto del estudio COMPAS, habiendo comprobado previamente su eficacia y seguridad.

Que a ese respecto la DEM señala que en el Informe Técnico Final se contemplan con exactitud y textualmente las respuestas del IP y del Patrocinante, que incluyen las medidas correctivas tomadas por ellos; con respecto a las recomendaciones, la DEM manifiesta que se encuentra prevista en la Disposición ANMAT N.º 690/05, la facultad de los inspectores de Indicar acciones oficiales, entre otras, la instrucción de un sumario.

Que asimismo la DEM informa que el registro y autorización de una especialidad medicinal encuadra en el artículo 4º del Decreto 150/92; por otro lado los hallazgos de inspección afectan las Buenas Prácticas Clínicas que los investigadores y el Patrocinante no pueden desconocer.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º

2626

Que a continuación el sumariado se defiende de las imputaciones de infracción de la Disposición ANMAT N.º 5330/97, afirmando, en cuanto a la falta de documentación de antecedentes en el caso de niño sano, que, según consta en las minutas de fecha 13 de diciembre de 2007 que obran en este expediente y forman parte de los documentos del reporte técnico, por consenso con la Autoridad Regulatoria, el Patrocinante y el IP se estableció que para los menores de 8 semanas de edad cronológica, se adjuntaría información recabada por los médicos subinvestigadores del estudio sobre los antecedentes de niño sano (que avale el criterio de inclusión referido) siguiendo el algoritmo presentado en fecha 22 de agosto de 2007 por parte del IP.

Que el IP señala que en dicho sentido los antecedentes figuran en los documentos fuente de cada uno de los sujetos, en forma de relato médico, el cual se basa en el relato materno y la revisión de la libreta de salud, avalando así lo solicitado por el punto 4 del criterio de inclusión, según el protocolo aprobado por esta ANMAT.

Que acerca de lo señalado por el IP, la DEM informa que los centros debían disponer de la libreta sanitaria a los fines de corroborar los datos referidos por protocolo en cuanto a edad gestacional, antecedentes de niño sano y antecedentes de vacunas, o fotocopias de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

INSPECCIÓN N° 2626

historia clínica perinatal para menores de 8 semanas; estos hallazgos de inspección obran a fs. 11 del presente expediente.

Que en cuanto a los casos de supuesta vacunación sin constatar la edad gestacional de los sujetos, el IP afirma que dichos datos se habían constatado previo a la vacunación; informando la DEM que lo expresado por el IP es aceptable.

Que en relación a la supuesta imposibilidad de documentar qué viales fueron administrados al inicio del estudio, el IP manifiesta que luego de la inspección realizada en noviembre de 2007 se implementaron medidas correctivas siguiendo las recomendaciones que las inspectoras formularon con respecto a la necesidad o conveniencia de registrar en cada caja de cada vial el número de sujeto, el número de centro y la fecha de administración, y que, sin embargo, según manifiesta el IP, esta ANMAT no constató el cumplimiento de estas acciones correctivas.

Que en ese sentido la DEM señala que, durante la primera inspección, se realizó la sugerencia al patrocinante de diseñar un sistema de identificación de la medicación administrada a cada paciente puesto que los viales administrados no eran identificados por paciente y, durante la segunda inspección, se observó que los informes confirmatorios de medicación asignada no estaban disponibles en los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RISDARIPAN N° 2626

centros; y si bien al respecto se propuso una medida correctiva, el procedimiento utilizado durante el estudio no daba las garantías necesarias en el proceso de asignación de la medicación en un punto crítico del ensayo.

Que en cuanto al supuesto incumplimiento del protocolo con relación a controles de seguridad de postadministración de la vacuna, con falta de registro correcto del horario o falta de dicho control, el IP manifiesta que el protocolo no requiere el registro del horario de vacunación, sólo refiere que debe observarse al sujeto por treinta minutos, dejando constancia en la Historia Clínica de esta observación; agregando que luego de la segunda inspección, por sugerencia de esta ANMAT, se documentó además el horario de aplicación de la vacuna y el horario en que se retira el sujeto.

Que asimismo señala que la infracción imputada en este caso sólo se basó en el interrogatorio de dos madres de sujetos participantes de este estudio, según actas de fojas 131/32, por lo que podría no haberse cumplido con este requisito del protocolo en 2 casos de 6674 reclutados, y por tal motivo la ANMAT debería haber solicitado una acción correctiva inmediata para salvaguardar la seguridad de estos dos pacientes y realizar acciones correctivas en el personal involucrado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº **2626**

Que la DEM aclara que las actas de entrevista a las madres de sujetos intervinientes en el estudio no son parte de la documentación que deba ser notificada al Patrocinante ni al IP, así lo establece la Disposición ANMAT N.º 5330/97 cuando faculta a la Autoridad de Aplicación a interrogar a los sujetos incluidos en el estudio y en ningún punto de la norma refiere que las entrevistas deben ser informadas a los patrocinantes o a los investigadores.

Que el IP en su descargo desconoce las actas de inspección de fojas 131 y 132, ya que, a su criterio, presentan irregularidades formales en su confección, por lo cual no le son oponibles y carecen de valor probatorio, señalando el IP que una de ellas ni siquiera se encuentra rubricada; que no se salvaron en tiempo y forma los agregados que constan en dichas actas y que existe una tachadura llamativa en una de las actas en donde consta una contradicción interna en el propio texto, ya que, por un lado, se menciona que la madre concurre espontáneamente y, por el otro lado, en el mismo encabezamiento se menciona que concurre por requerimiento de la inspección.

Que en respuesta a lo expresado por el IP la DEM informa que las actas señaladas fueron rubricadas por las madres de los sujetos, en el caso del acta de fojas 131, posee la firma correspondiente a fojas



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPENSACION N° 2626

133 donde finaliza la entrevista y debido a un error de foliatura del expediente se encuentra de dicha manera, aclarando que las entrevistas al azar al salir de los centros de vacunación fueron hechas al llamarle la atención a los inspectores la velocidad de la consulta y el egreso de los sujetos del centro.

Que con respecto al supuesto extravío de documentos de los sujetos 14100, 710 y 096, el IP manifiesta que no existió dicho extravío sino que se trató de un error administrativo.

Que en ese sentido expresa que, en el momento que tomó nota del extravío de la documentación, envió una carta al Director del Hospital sobre este tema proponiendo medidas correctivas inmediatas.

Que indica que, si bien es responsabilidad del IP local la custodia de los documentos fuente, éstos se encuentran bajo las mismas condiciones de archivo que el resto de las historias clínicas de cada centro de salud, por consiguiente, el responsable primario en la guarda y custodia de las Historias Clínicas es el Director del Hospital.

Que asimismo señala que, conforme a la legislación aplicable a las obligaciones referidas al registro y reporte -punto 5.9.1, 5.9.5, Res. 1490/07 -el investigador debe resguardar los datos sensibles de los sujetos y tomar medidas para evitar pérdidas (nota a la Dirección).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

Que la DEM señala a ese respecto que en el contexto de un ensayo clínico entre las responsabilidades de los IP se encuentra el archivo de la información registrada antes, durante y después del estudio por un plazo mínimo de 2 años (capítulo IV punto A.5 de la Disposición ANMAT N.º 5330/97).

Que en relación a la supuesta falta de documentación de la presencia de defectos congénitos mayores como criterio de eliminación durante el estudio, teniendo en cuenta los antecedentes familiares y personales del paciente y la evolución clínica durante la permanencia del sujeto en el estudio (sujeto 14100) el IP manifiesta que, en el momento de su inclusión, el sujeto presentaba un examen físico que no denotaba alteración torácica externa y que al mes de haberse incluido en el estudio se denota en el examen físico una asimetría torácica -variable de la normalidad- por lo que no se trataba de un problema congénito mayor, sino de un tórax asimétrico, no englobándose esta situación dentro de los criterios de eliminación para el análisis de acuerdo al protocolo, según lo establecido en el punto 4.5.

Que a ese respecto la DEM informa que el sujeto 14100 presentó, con posterioridad a la primera visita, disminución de peso, succión débil, hipotonía, vómitos, y antecedentes referidos por la madre de vómitos alimenticios desde los 45 días de vida, lo cual sumado al



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N° 2626

hallazgo de tórax en quilla y la consulta genética realizada el 12 de octubre por los antecedentes familiares debería haber dado lugar a la discontinuación del paciente.

Que en relación a la supuesta documentación fuera de tiempo de los criterios de eliminación de los pacientes en las visitas correspondientes o falta de registro que los avale, el IP argumenta que si bien existió documentación fuera de tiempo de los criterios de eliminación de los pacientes en las visitas correspondientes, o falta de registro que los avale, tales faltas fueron subsanadas con posterioridad y se agregaron al documento fuente de cada sujeto.

Que responde la DEM que, en el momento de la evaluación de cada sujeto, no constaba el registro completo, lo que constituye un incumplimiento al protocolo como fuera aprobado y a las características del documento fuente (DF) que debe ser contemporáneo.

Que el IP expresa con respecto a la supuesta falta de documentación que avale los criterios de eliminación en pacientes con administración de corticoides durante el desarrollo del estudio (sujeto 293), que se siguieron las prácticas habituales y las guías de manejo de patología del Hospital Notti.

Que la DEM responde que, con respecto al sujeto 293, el dato debe surgir del documento fuente, independientemente de las guías



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2626

de procedimiento hospitalarias y de las prácticas habituales en el manejo clínico.

Que en el punto 5.10 de su descargo, el IP manifiesta que la supuesta falta de documentación de los criterios de elegibilidad fuera de tiempo y forma de los sujetos 059 y 2043 no fue tal, ya que la documentación de ambos sujetos fue presentada en tiempo y forma.

Que en ese sentido la DEM informa que la verificación de los criterios de elegibilidad debe regir desde la aprobación del estudio, por cuanto tales criterios se encuentran detallados en el protocolo.

Que el IP reconoce el incumplimiento del protocolo en el caso de reclutamiento al grupo de inmunoreactogenicidad.

Que con respecto al cruce de viales/administración del vial inadecuada el IP indica que, si bien es cierto que existieron errores, fueron infrecuentes -teniendo en cuenta los 19.778 tratamientos administrados al 3 de diciembre de 2008- y se adoptaron en su momento medidas correctivas; aclara que el cruce de viales no afecta a la seguridad para el sujeto ni el cumplimiento del plan de vacunación PAI.

Que la DEM informa sobre el punto precedente que en el momento de la inspección se constató el cruce de viales, hecho que



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N.º 2626

puede afectar, en el contexto de un ensayo clínico, la valoración final de los datos.

Que en el punto 5.14 de su descargo el IP señala con respecto a la falta imputada por el uso de un documento intermedio para registro de dato fuente que este hallazgo no se encuentra relatado en el reporte técnico ni en el Acta de Inspección.

Que acerca del supuesto incumplimiento al ítem 9.1, del apartado A, Capítulo IV, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97 (Reportar los Eventos Adversos Serios (EAS), el IP aduce que el Protocolo del Estudio establece que los eventos adversos a ser reportados y seguidos en la Argentina son sólo eventos adversos serios y que en el protocolo se indica que los sujetos del estudio COMPAS no tienen que ser seguidos para el registro de cualquier evento adverso no serio; existiendo un mecanismo de detección de eventos adversos serios, según el LPP, que asegura la captación en caso de que algún evento adverso no serio se transformara en serio.

Que la DEM informa que el protocolo establece con respecto de los EAS, que éstos deben ser seguidos hasta que el evento sea subsanado, estabilizado, desaparecido o se pierda el sujeto para su seguimiento y que, en el contexto de un ensayo clínico, el seguimiento



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

de un evento adverso es, precisamente, lo que determina su severidad o carencia de ella.

Que con respecto al supuesto incumplimiento de los ítems 3 y 5 del punto A, capítulo IV, y punto 2 del Capítulo XI, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97, el IP acepta que existieron anulaciones de consentimientos informados de pacientes que no participaron en el estudio; sin embargo esta situación fue puesta en conocimiento de esta ANMAT por el patrocinante.

Que al respecto, la DEM en su informe indica que el IP ratifica la anulación del C.I.

Que acerca de la supuesta vacunación de un sujeto cuya madre se habría negado a participar del estudio, que luego fuera ingresada al estudio, el IP manifiesta que se trató de un error involuntario dado que se le aplicó la vacuna al sujeto antes de la obtención del consentimiento informado; aclarando que, sin embargo, lo que pudo ser un incumplimiento en su origen, fue rápidamente advertido y solucionado por el IP toda vez que la madre ratificó con su accionar lo actuado prestando su conformidad y convalidando el acto.

Que la DEM señala que, independientemente de la nueva invitación para su inclusión en el estudio, el sujeto fue vacunado sin el CI de la madre al momento del ingreso al ensayo, agregando que la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2626

conducta apropiada hubiera sido discontinuar al sujeto y que reciba el plan de vacunación habitual, respetando la voluntad inicial de la progenitora.

Que en relación a la supuesta randomización previa a la firma del consentimiento informado de un sujeto (5212) que no cumple criterios de selección, el IP manifiesta que se invirtió el orden de procedimientos del estudio por lo que se realizó examen físico previo a la toma del consentimiento y que al haberse constatado macrocefalia en este examen físico, a pesar de la firma del consentimiento informado, el sujeto no fue vacunado por detectarse un criterio de exclusión.

Que con relación a estas afirmaciones, la DEM expresa que el IP no hizo más que aceptar que la randomización fue efectuada en forma previa a la firma del CI en el sujeto 5212, a pesar de que dicho sujeto no cumplía con los criterios de selección.

Que sobre la imputación de falta de documentación que avale la edad materna, falta de DNI o falta de partida de nacimiento que avale la filiación al momento de la inclusión de sujetos, el IP realiza un análisis de los hechos sujeto por sujeto.

Que inicia su análisis con los sujetos 5234 y 5224, expresando que para ninguno de ellos se pudo adjuntar en forma inicial el DNI materno por cuanto se encontraba en trámite, por lo que, a fin de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2626

salvar ello, se adjuntó la constancia de que se encontraban en dicha situación.

Que al respecto la DEM expresa que es necesario contar con la documentación que avale la representación legal de los sujetos al momento de su inclusión en el estudio.

Que en relación al sujeto 5599, el IP manifiesta que, si bien faltaba el acta de nacimiento, se adjuntó la primera hoja de la libreta de salud donde consta nombre de la madre y el padre.

Que la DEM informa que al momento de incluir a dicho sujeto se adjuntó la libreta de salud, en la cual no constaba el DNI paterno, y fue precisamente el padre quien otorgó el consentimiento.

Que con relación a los sujetos 5430 y 9230, el IP indica que por un error involuntario no se adjuntaron los correspondientes DNI, sin embargo dicha circunstancia fue subsanada con posterioridad.

Que la DEM informa que la imputación fue efectuada por la falta al momento del ingreso del paciente al estudio, sin embargo aclara que la medida correctiva tomada fue la adecuada.

Que acerca del sujeto 17037 el Dr. Abate declara que, si bien la documentación estaba faltante, el sujeto se retiró del estudio, por lo que no pudo completarse.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N.º 2626

Que por otro lado, manifiesta que los sujetos 17044 y 063 no tuvieron faltas en cuanto a la documentación adjuntada.

Que con respecto al sujeto 5212 señala que no aplica este punto porque la documentación estaba adjuntada en tiempo y forma, pero dicho sujeto no ingresó al estudio por poseer un criterio de exclusión.

Que al respecto, la DEM informa que el IP asume la randomización previa a la firma de CI en el sujeto 5212 toda vez que no cumple con los criterios de selección.

Que en referencia al sujeto 5524, el IP manifiesta que firmó la madre del sujeto siendo mayor de edad y en la primera hoja de la libreta de salud figura el nombre materno.

Que en relación al mencionado incumplimiento la DEM manifiesta que la madre es menor y en el acta de nacimiento no figura el DNI materno dado que el mismo se halla en trámite, por consiguiente, no se pudo comprobar la edad materna para determinar la necesidad de representación legal.

Que con relación al sujeto 14108, el IP indica que se adjuntó toda la documentación que acredita que no existió respecto a ésta falta alguna y que la documentación que acredita la filiación materna se encuentra en orden.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2626

Que en cuanto al mencionado sujeto, la DEM informa que la observación realizada en la inspección fue que, al ser menor la madre, firmó la abuela del paciente y que, sin embargo, no se encontró la partida de nacimiento de la madre que avale el vínculo con la abuela.

Que con relación al sujeto 9329 se señala que el padre mayor de edad reconstituyó lo firmado por la abuela del sujeto, adjuntándose oportunamente la documentación correspondiente.

Que la DEM informa con respecto a este sujeto que, si bien la medida correctiva empleada fue la correcta (firma del padre mayor de edad), fue tomada con posterioridad a la inclusión del paciente en el estudio, por lo tanto ingresó sólo con el consentimiento de la abuela.

Que el IP argumenta respecto del sujeto 5548 que fue la abuela quien debió firmar el consentimiento en lugar de la madre, menor de edad, por cuanto el padre del menor se encontraba desaparecido.

Que ante lo expuesto por el IP, la DEM señala que no brindó el consentimiento quien ejerce la tutela del menor.

Que en el caso de los sujetos 5662 y 12162, el IP manifiesta que, constatada la falta de documentación, pusieron en conocimiento a la ANMAT y procedieron a su inmediata corrección, adjuntando la documentación faltante.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2626

Que la DEM informa que la incorporación de la documentación faltante fue realizada luego de la inclusión de los sujetos al estudio.

Que con relación al sujeto 12043, el IP manifiesta que el padre menor de edad firmó el CI dado que había manifestado verbalmente que era mayor de edad, y este error fue subsanado con posterioridad y no afectó en forma alguna la salud del sujeto.

Que informa la DEM a fojas 1756, que el error al que refiere el IP con respecto a dicho sujeto se traduce en una falta a la normativa por cuanto el padre menor de edad no puede dar el consentimiento para que el paciente ingrese al estudio.

Que con respecto al sujeto 039, el IP manifiesta que por error se le hizo firmar la rectificación del CI a la abuela materna, luego fue corregido, firmando el CI el padre mayor de edad; considerando la DEM que lo argumentado por el IP es aceptable.

Que a fojas 1388 el IP expresa con respecto al incumplimiento del anexo al CI versión 1, local Argentina para implementación del párrafo 4.3.14 de la Resolución 1490/07, aprobado por nota del 6 de mayo del 2007, que no corresponde la exigencia de dos testigos para el sujeto 063, dado que la abuela analfabeta firma el CI el 22 de agosto de 2007 en presencia de un testigo y la Resolución



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2626

1490/07 es de fecha 9 de noviembre de 2007, publicada en el Boletín Oficial el 14/11/07, en consecuencia no resulta aplicable por ser posterior a la firma del CI.

Que la DEM informa que ante esta Administración se presentó un anexo al CI, a los fines de adherir a la Resolución Ministerial 1490/07, en fecha 6 de mayo de 2007 y a partir de dicho momento todos los CI firmados por un tutor iletrado deberían haber sido otorgados ante dos testigos.

Que el Dr. Abate manifiesta con respecto al sujeto 293 que hubo un error de la madre del sujeto en la fecha de la firma que no coincide con la del IP y del testigo, sin embargo, con posterioridad fue subsanado mediante nota aclaratoria firmada por el sub-investigador y por la madre del paciente, tal como se había acordado mediante minuta de reunión de médicos.

Que al respecto, la DEM informa que la presencia del testigo avala que el paciente, su representante/tutor y el testigo en forma simultánea hayan comprendido el contenido del formulario, los riesgos y beneficios de su participación en un ensayo clínico, por lo tanto, cualquier error deberá ser enmendado por todas las partes que intervinieron en el proceso de CI.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2626

Que con relación al sujeto 2940, el IP explica que en el familograma se especifica que la madre padece psicosis, no considerándose que dicha patología psiquiátrica sea pasible de ser de transmisión perinatal; asimismo se mencionó en la historia clínica, en la visita 1, que la madre comprende y acepta el consentimiento informado; se adjuntó certificado de trastorno psicopatológico, de fecha 30 de junio de 2008, donde se refiere que la paciente se encuentra estabilizada y se adjuntó el 1 de julio de 2008 como parte de la evaluación de seguimiento/cumplimiento del protocolo.

Que la DEM informa que el IP no toma en cuenta la patología psicológica de la madre al momento de la firma del CI, desconociéndose al momento de la firma la situación de capacidad legal de la misma; habiéndose obtenido la constancia de su estado clínico meses después de la inclusión del sujeto en el estudio.

Que acerca del sujeto 9483, el Dr. Abate en su descargo manifiesta que, si bien es cierto que no se adjuntó originariamente fotocopia del DNI del padre al momento de la firma del nuevo CI, éste fue adjuntado como medida correctiva; argumento que la DEM considera aceptable.

Que con respecto, al sujeto 12346, el IP indica que la madre del paciente concurrió el 12 de noviembre de 2007, firmó el



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N° 2626

consentimiento, y que luego en examen físico se constató mamelón preauricular y se solicitó ecografía renal.

Que agrega que la madre volvió 50 días después, habló con el otro médico de visita del centro, quien volvió a darle la charla de explicación previa al consentimiento, le tomó el CI y se vacunó al sujeto; la madre en ningún momento hizo referencia a la visita anterior.

Que la DEM considera que de lo expuesto precedentemente surge que el equipo de investigación no realizó un buen interrogatorio y no tomó en cuenta el examen físico del sujeto que determinó en el examen inmediatamente anterior la solicitud de estudios adicionales que podrían haber determinado la no inclusión del sujeto en el estudio y que la madre del sujeto firmó en dos ocasiones y con dos investigadores diferentes el ingreso al estudio.

Que en relación con el hecho de no haber mantenido bajo custodia la totalidad del material utilizado en el estudio, el IP manifiesta que esta situación fue reportada a la ANMAT el día 9 de abril (recibida 14 de abril de 2008); en dicho informe se aclaraba que por error se expuso a los viales, para el tratamiento de 6 sujetos, a una temperatura de 8,6°C durante una hora y media, este desvío fue detectado el día 27 de marzo de 2008, por lo que se reportó tarde a GSK.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2626

Que la DEM informa que si bien los desvíos tuvieron un rango de variación breve y los sujetos no fueron expuestos a riesgo, el daño potencial estuvo presente puesto que la persona responsable de la evaluación del sistema de alarma no constató el alarmado del sistema durante 19 días y los sujetos fueron vacunados antes de la aprobación de uso por parte del patrocinante.

Que a fojas 1391 vta. el Dr. Héctor Abate ofrece prueba documental.

Que el Dr. Tregnaghi presenta su descargo a fojas 1736/42, en el que manifiesta que los supuestos incumplimientos que se le imputan mediante la Disposición ANMAT N.º 3812/09 fueron las desviaciones informadas por GSK a esta Administración Nacional; habiéndose implementado las acciones correctivas por el IP y el Patrocinante, que, según señala el sumariado, no habrían sido verificadas en los centros por parte de la Autoridad Regulatoria.

Que continúa el punto 4 de su descargo reproduciendo iguales argumentos que el Dr. Abate, relacionados a los defectos formales y materiales en los que, a su criterio, habría incurrido esta Administración Nacional.

Que en su descargo el Dr. Tregnaghi manifiesta que las referencias de los puntos supuestamente contravenidos son



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

REGISTRADO Nº

2626

desacertadas ya que nada tiene que ver con la actividad que despliega en el estudio en su carácter de coordinador y responsable logístico; señalando que las normas supuestamente infringidas contenidas en el capítulo IV se refieren exclusivamente a los requisitos exigidos, tanto a Investigadores Principales como a Patrocinadores.

Que por último adhiere en modo subsidiario a los descargos del Dr. Abate y de GSK y a la prueba por ellos ofrecida.

Que la DEM manifiesta que a su entender al Investigador Coordinador del Estudio le corresponde una tarea de coordinación, sin embargo, al igual que a los investigadores principales locales, le cabe responsabilidad por el cumplimiento del protocolo como fuera aprobado y por responder los informes de vigilancia establecidos por el patrocinante en tiempo y forma.

Que del análisis de las actuaciones surge que en el marco del estudio denominado "Estudio de otitis media clínica y neumonía (COMPAS): estudio de fase III doble ciego, randomizado, controlado, multicéntrico para demostrar la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada 10 valente de Glaxosmithkline (GSK) Biológicos (GSK 1024850^a) para la prevención de la Neumonía Adquirida de la Comunidad (NAC) y la Otitis Media Aguda (OMA). COMPAS 1095563 (10PN-PD-DIT-028) Versión: 8 de diciembre de 2006" se produjeron



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

diversas violaciones a las Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica establecidas en la Disposición ANMAT N.º 5330/97.

Que es necesario señalar que la población sobre la cual se desarrolló el estudio estaba constituida por menores de edad provenientes de familias de bajos recursos, con bajos niveles de instrucción, es decir, que poseían un escaso nivel de comprensión en relación a lo que significa ser parte de un ensayo clínico.

Que las personas con tales características son consideradas como sujetos vulnerables según la Conferencia Internacional de Armonización (CIARM) y demás documentos internacionales, por consiguiente, tanto el Investigador Principal como el patrocinante deberían haber extremado los recaudos a fin de garantizar el bienestar de los pacientes enrolados y asegurar una debida explicación del protocolo, lo que puede influir en la decisión de los familiares de los pacientes.

Que el problema central que presenta la participación de personas vulnerables como sujetos de investigación consiste en que puede implicar una distribución desigual de cargas y beneficios, siendo individuos convencionalmente considerados vulnerables aquellos con



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2626

capacidad o libertad disminuida para consentir o abstenerse de consentir.

Que en ese momento, el individuo debe recibir información completa sobre la naturaleza y duración de su participación en el ensayo, incluidos los presuntos riesgos y beneficios que éste supone, de forma que sea capaz de dar su consentimiento con pleno conocimiento de causa; se le debe dar tiempo para que reflexione sobre su participación, la discuta con otros, y haga preguntas; los candidatos también deben ser informados de sus derechos como participantes, incluido el derecho a la confidencialidad y a negarse a participar.

Que en el caso de firma del C.I. por parte de un iletrado, se omitió dar cumplimiento a la obligación de contar con la presencia de dos testigos para la toma del C.I. (sujeto 063), cuya importancia consiste en atestiguar que al paciente se le ofreció tiempo suficiente para decidir participar en el estudio, que todas las preguntas que formuló fueron respondidas por el investigador y entendidas por el sujeto y que no se lo coaccionó para participar en el ensayo.

Que por otro lado, la Instrucción señala que en atención al alto reclutamiento previsto para la realización del estudio, surge de las actuaciones que se mantuvieron tanto en el año 2007 como 2008 reuniones generales de revisión de protocolo y aspectos de definición del



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2626

estudio, estableciéndose diferentes compromisos y exigencias con el patrocinante.

Que en relación a las faltas imputadas por falta de representación legal resulta necesario destacar que el Código Civil dispone en su Artículo 264 que "La patria potestad es el conjunto de deberes y derechos que corresponden a los padres sobre las personas y bienes de los hijos, para su protección y formación integral, desde la concepción de éstos y mientras sean menores de edad y no se hayan emancipado. Su ejercicio corresponde: 1° En el caso de los hijos matrimoniales, al padre y a la madre conjuntamente, en tanto no estén separados o divorciados, o su matrimonio fuese anulado. Se presumirá que los actos realizados por uno de ellos cuenta con el consentimiento del otro, salvo en los supuestos contemplados en el artículo 264, quater, o cuando mediare expresa oposición. 2° En caso de separación de hecho, separación personal, divorcio vincular o nulidad del matrimonio, al padre o madre que ejerza legalmente la tenencia, sin perjuicio del derecho del otro de tener adecuada comunicación con el hijo y de supervisar su educación."

Que en el caso concreto de los C.I. resulta indistinta la firma del padre o de la madre siempre y cuando sea capaz, caso contrario el Código Civil dispone en su artículo 264 bis: "Cuando ambos padres sean



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N° 2626

incapaces o estén privados de la patria potestad o suspendidos en su ejercicio, los hijos menores quedarán sujetos a tutela.", la que será discernida por el juez (artículo 391 del Código Civil).

Que en lo referente a las faltas imputadas cabe señalar que la falta de documentación de filiación, necesaria para demostrar la representación legal pertinente al momento de la firma del C.I de los participantes, en el ingreso al estudio y durante el desarrollo del mismo constituye un incumplimiento a los requisitos establecidos por la normativa vigente.

Que la Instrucción resalta que, en muchos casos, la documentación faltante fue incorporada con posterioridad a la entrada de los individuos en el estudio, subsanándose dicha falta, tal como surge del informe de la DEM (fojas 1744/79) donde se especifican incumplimientos verificados de este género; sin embargo esta subsanación no puede ser alegada para eximirse de responsabilidad, ya que debería haberse completado la documentación de cada individuo en forma anterior a su entrada en el estudio, toda vez que sólo de tal manera podría establecerse si los individuos reclutados eran aptos y contaban con los requisitos legales y clínicos para su incorporación al estudio.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N° 2626

Que resulta necesario señalar que en el protocolo se especifican los criterios de inclusión para el enrolamiento, señalándose, entre ellos, los siguientes: varón o mujer de una edad entre 6 y 16 semanas inclusive, al momento de la primera vacunación; los lactantes prematuros pueden incluirse en el estudio a partir de las 8 semanas de edad cronológica al momento de la primera vacunación; libre de cualquier problema de salud, conocido o que se sospeche (determinado por la historia clínica y por el examen físico antes de ingresar al estudio) que podría contraindicar, fuera del contexto de un estudio clínico, la iniciación de las inmunizaciones habituales.

Que en relación con lo anteriormente expuesto, se observaron hallazgos sobre los antecedentes perinatales y sobre la edad gestacional de los sujetos intervinientes, lo cual implica un incumplimiento de los criterios de selección, entendiéndose éstos como parámetros que en su conjunto delimitan a la población en estudio, lo que se traduce en criterios de exclusión e inclusión.

Que en el caso de autos los hallazgos descriptos en los informes de monitoreo, de los que da cuenta el informe de la DEM, revelan que no se posee una documentación certera y eficaz acerca de los participantes; deblendo resaltarse que, en este tipo de ensayos, la edad del sujeto es un factor importante así como también sus



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2626

antecedentes perinatales (circunstancias que rodearon al parto, tales como enfermedades o diversos trastornos) dado que son datos necesarios para dar cumplimiento a los criterios de selección.

Que es necesario señalar la importancia de los criterios de inclusión y exclusión que no tienen como fin rechazar a un sujeto, sino identificar a los participantes adecuados y velar por su seguridad; todos los ensayos clínicos tienen lineamientos respecto a quienes pueden participar, la utilización de criterios de inclusión y de exclusión es un principio primordial ya que permite producir resultados fiables.

Que al respecto la Instrucción señala que la selección y el reclutamiento de las comunidades y personas participantes en un ensayo deben ser justos y crear un clima de investigación que demuestre respeto hacia todas las personas, lo que abarca las decisiones sobre quiénes serán incluidos por medio del proceso de formulación de criterios de inclusión y exclusión y de la estrategia adoptada para reclutar los participantes; los objetivos científicos del estudio deben ser la base principal para determinar a quiénes se reclutará e inscribirá; no se debe excluir a nadie de la oportunidad de participar sin una razón científica válida o sin que exista una susceptibilidad de riesgo que justifique la exclusión; se deben tener en cuenta factores sociales y culturales que determinen vulnerabilidad en la comunidad de personas que se incluyan



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

NISPASIAN Nº 2626

o excluyan; siendo fundamental, en particular, aplicar criterios sensibles a las diferencias por razón de sexo cuando se diseñen los procedimientos de reclutamiento (Documento de orientación del ONU SIDA/OMS).

Que respecto de la defensa esgrimida por los sumariados en cuanto a que la vacuna se encuentra aprobada por esta Administración Nacional, por lo que se habría comprobado su eficacia y seguridad, entiende la Instrucción que en todo ensayo clínico las Buenas Prácticas Clínicas son de cumplimiento insoslayable para que sus resultados sean aceptados por las autoridades sanitarias como demostración de la seguridad y eficacia del medicamento estudiado, como garantía de que los datos estudiados sean fiables, y que al mismo tiempo garanticen los derechos de los pacientes que participan en el ensayo clínico.

Que en relación a lo expuesto, la Corte Suprema 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, "Cislotto, María del



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

MINISTERIO DE SALUD
2626

Carmen, Baricalla de c/ Estado Nacional Ministerio de Salud y Acción Social").

Que con respecto a lo alegado por los sumariados en relación a que los incumplimientos fueron en su gran mayoría errores formales o administrativos que fueron solucionados en cada oportunidad y en debido tiempo, la Instrucción entiende que la normativa de Buenas Prácticas en Ensayos Clínicos en muchos casos está dirigida a la conducción del estudio mediante directivas de tipo formal para garantizar la seguridad de los individuos que se incorporan, mediante la verificación de documentos para la comprobación de datos.

Que en ese sentido la Disposición ANMAT N.º 5330/97, define el término Buenas Prácticas de Investigación Clínica como "...un modelo para estudios clínicos que comprende el diseño, conducción, monitoreo, terminación, auditoría, análisis, comunicación y documentación de los estudios clínicos, que asegure que el estudio sea científica y éticamente correcto...", con lo cual queda demostrado que la documentación requerida para la incorporación y estudio de los sujetos del ensayo es un requisito esencial para la calidad ética y científica de este último.

Que por su parte, la CIARM establece en el punto 5.18.1 como objetivo del monitoreo verificar que "La conducción del estudio



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

esté en conformidad con el protocolo/enmienda(s) aprobado(s), con las BPC y con el (los) requerimiento (s) regulatorio(s) aplicable(s).".

Que por lo antedicho, la firma patrocinante, Glaxosmithkline Argentina S.A. incumplió lo prescripto por el ítem 5, punto B, del Capítulo IV, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97, por incumplir sus deberes de monitoreo, ya que dicha obligación consiste en verificar que los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos; que los datos reportados del estudio estén completos, sean precisos y se puedan verificar del documento fuente; que la conducción del estudio esté en conformidad con el protocolo/enmienda aprobado, con las BPC y con el requerimiento regulatorio aplicable.

Que en este sentido, el Investigador Principal, Dr. Héctor Abate, en el ensayo clínico de autos, ha incumplido con la Buenas Prácticas de Investigación Clínica, violando de esta forma los puntos 1, 2, 3, 4, 5, 9 y 11 del Capítulo IV, Punto A, Título II, Anexo I, de la Disposición ANMAT N,º 5330/97, que establecen la obligación del IP de conducir el ensayo clínico de conformidad con el protocolo y las Buenas Prácticas de Investigación Clínica y el punto 2, capítulo XI, título III de la nombrada disposición que establece los requisitos para la obtención del CI.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2626

Que cabe recordar que los estudios clínicos deberían tener en cuenta las cuestiones jurídicas y éticas, al reclutar a niños en ensayos clínicos diseñados para establecer la seguridad y eficacia en ese grupo de edad, incluida la inmunogenicidad en el caso de vacunas, siempre que tal participación se atenga a las necesidades de salud y cuestiones éticas pertinentes a su situación.

Que en el caso del Investigador Responsable y Coordinador en la Argentina, Dr. Miguel Tregnaghi, su responsabilidad radica en el cumplimiento del protocolo, que de acuerdo con la definición de la Disposición ANMAT N.º 5330/97 es el documento que establece los antecedentes, racionalidad y objetivos del ensayo y describe su diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas y las condiciones bajo las cuales se ejecutará el estudio.

Que por lo tanto el Dr. Tregnaghi incumplió con lo establecido en los puntos 1, 2, 3, 4, 5, 9 y 11 del Capítulo IV, Punto A, Título II, Anexo I, de la Disposición ANMAT N.º 5330/97, que establecen la obligación del IP de llevar el ensayo clínico de conformidad con el protocolo y las Buenas Prácticas de Investigación Clínica y punto 2, capítulo XI, título III de la nombrada disposición que establece los requisitos para la obtención del CI, ello en virtud del punto 2, capítulo V, título II, anexo I de la Disposición 5330/97, que establece que los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º **2626**

profesionales intervinientes en un ensayo clínico son pasibles de ser sancionados en los términos del artículo 20 de la Ley 16.463.

Que finalmente vale expresar que tanto la Disposición ANMAT N.º 5330/97, como la Disposición ANMAT N.º 690/05, son normas inspiradas por diversos instrumentos internacionales como el Código de Nüremberg de 1947, la Declaración de Helsinki de 1964 con sus respectivas actualizaciones y la Conferencia Internacional de Armonización (CIARM) sobre Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso en Humanos de 1996, y orientadas a regular pautas éticas o de procedimiento y fiscalización con respecto a los estudios relacionados al desarrollo en la medicina humana, y tienen por finalidad no sólo asegurar una correcta instrumentación de los datos colectados durante dichos estudios, sino, y por sobre todo, garantizar la dignidad de las personas, el bienestar, la integridad física y mental de quienes participan en la investigación médica, teniendo como norte un beneficio tanto para éstos como para el resto de la sociedad en su conjunto; es por esto que la vigilancia del estricto cumplimiento de las normas es una tarea primordial del Estado, ya que éste debe velar por la salud tanto de los sujetos que intervienen en los ensayos, máxime tratándose de niños en condiciones de vulnerabilidad como en el presente caso, asegurando que se cumplan las pautas éticas y se



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

RESOLUCIÓN N.º 2626

respeten los protocolos, como del resto de los futuros potenciales usuarios de la terapia en investigación, verificando la fidelidad de la información recabada y su posterior publicación.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos y la Dirección de Evaluación de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N.º 1490/92 y por el Decreto N.º 425/10.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Impónese a la firma Glaxosmithkline Argentina S.A., con domicilio constituido en la calle Tucumán N.º 1, piso 4º, de la Ciudad de Buenos Aires, una multa de PESOS CUATROCIENTOS MIL (\$400.000.-) por haber infringido el ítem 5, punto B, del Capítulo IV, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97.

ARTÍCULO 2º.- Impónese al Dr. Héctor Abate, con domicilio constituido en la calle Tucumán N.º1, piso 4º, de la Ciudad de Buenos Aires, una multa de PESOS TRESCIENTOS MIL (\$300.000.-) por haber infringido los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 2626

puntos 1, 2, 3, 4, 5, 9 y 11 del Capítulo IV, Punto A, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97 y el punto 2, Capítulo XI, Título III de la referida disposición.

ARTÍCULO 3º.- Impónese al Dr. Miguel Tregnaghi, con domicilio constituido en la calle Tucumán N.º 1, piso 4º, de la Ciudad de Buenos Aires, una multa de PESOS TRESCIENTOS MIL (\$300.000.-) por haber infringido los puntos 1, 2, 3, 4, 5, 9 y 11 del Capítulo IV, Punto A, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97 y el punto 2, Capítulo XI, Título III de la referida disposición.

ARTÍCULO 4º.- Tómese nota de las sanciones en el Departamento de Registro.

ARTÍCULO 5º.- Hágase saber a los sumariados que podrán interponer recurso de apelación por ante la ANMAT con expresión concreta de agravios y dentro de los 3 (tres) días hábiles de habersele notificado el acto administrativo (conf. Art. 21 de la Ley N° 16.463), el que será resuelto por la autoridad judicial competente.

ARTÍCULO 6º.- Notifíquese a la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud.

ARTÍCULO 7º.- Notifíquese mediante copia certificada de la presente a la Coordinación de Contabilidad dependiente de la Dirección de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º

2626

Coordinación y Administración, para su registración contable.

ARTÍCULO 8º.- Anótese; por Mesa de Entradas notifíquese a los interesados a los domicilios mencionados, haciéndoles entrega de la copia autenticada de la presente disposición; desé al Departamento de Registro, a la Dirección de Asuntos Jurídicos y a la Dirección de Evaluación de Medicamentos a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N.º 1-47-21239-07-1

DISPOSICION N.º

2626

DR CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
ANMAT