



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2708

BUENOS AIRES, 18 ABR 2011

VISTO el Expediente N.º 1-47-19449-07-4 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<sup>a</sup>) 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

DISPOSICIÓN N° 2708

Que con relación al centro de investigación autorizado en la provincia de San Juan cuya investigadora principal es la Dra. Ana Ceballos, y la investigadora responsable provincial Adriana Posleman se llevó a cabo una inspección los días 1 y 2 de octubre de 2007 en el Hospital CEDEPAP, 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 13/17, las cuales fueron respondidas a fojas 341/344.

Que con fecha 3 y 4 de noviembre de 2008 se realizó una nueva inspección en el mencionado centro, tal como consta en el acta de inspección de fojas 347/351, efectuándose observaciones al IP y al patrocinante GSK, adjuntándose las respuestas a fojas 439/442.

Que a fojas 496/514 y 575 se emite el informe técnico final de inspección, emitido por la Dirección de Evaluación de Medicamentos (en adelante DEM), sobre la base de las observaciones realizadas en las dos inspecciones llevadas a cabo en el Hospital CEDEPAP y las respuestas del IP y de GSK.

Que en el aludido informe se considera que los Investigadores Responsables habrían incumplido los ítems 1 y 2, punto A, capítulo IV, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97, por los siguientes motivos: 1) Sujeto mal incluido según protocolo: sujeto

R A





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2708

22398: falta de verificación del criterio de eliminación N.º 2; 2) Sujetos que debieron haberse discontinuado: continuaron incluidos los sujetos 22398, 19934, 24367, 24381, los que por diferentes razones y en función de los errores cometidos en la evaluación y obtención del Consentimiento Informado no debieron continuar en el mismo; 3) Faltas referidas a seguimiento de protocolo: a) sujeto 23727: seguimiento de seguridad inadecuado; b) sujeto 24381: según lo indicado en el Informe Técnico Final a fojas 504/505, se advierte desnutrición y anemia sin controles adecuados durante el desarrollo del estudio; c) sujetos 23520, 23727: reporte, registro o seguimiento inadecuado de eventos adversos; d) sujeto 25666: al momento de concurrir a recibir la segunda dosis de la vacuna el adulto a cargo relata episodio de irritabilidad y llanto persistente luego de la administración de la 1º dosis, evento no registrado por el investigador hasta esta consulta, luego de lo cual se administró la segunda dosis sin constar en el documento fuente la toma de precauciones ante el antecedente descripto.

Que así también se estima que los Investigadores Principales habrían 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 en relación al consentimiento informado (CI), por los siguientes motivos: 1) Sujeto 19934: firma de abuela de crianza inicialmente del CI, no reúne las condiciones de representación legal establecidas en el Código Civil





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

REPUBLICA DE SAN JUAN

2708

referidas en la norma, como requerimiento para su firma. Por otro lado reconsiente la madre del sujeto con diagnostico de retraso madurativo especificado en el seguimiento de monitoreo y la entrevista realizada durante la inspección a la familia del sujeto, por lo tanto la madre no reuniría los requisitos establecidos por la norma para otorgar el CI; 2) Sujeto 24367: el CI lo firma la madre menor de edad, reconsiente el padre como acción correctiva, después de la inclusión en el estudio del sujeto; 3) sujeto 24381 y otros: firma y entrega del CI en ambos casos a los padres y tíos tutores de los sujetos de la corrección tipográfica y el número de teléfono de ANMAT y de Dirección del Comité de ética de la versión 2.1 sin haber consentido la misma; 4) Sujeto 23587: la madre del sujeto no reuniría las condiciones para la firma del CI a saber: Según constancia de la entrevista mantenida con la madre del sujeto por parte del equipo de inspecciones (confrontar fojas 370), ésta refiere que cuando firmó el CI había alguien más, además de dos médicos, pero no lo recuerda bien; asimismo se agrega que "no sabe leer, no sabe escribir su nombre, y va a la escuela para adultos", con posterioridad a su inclusión en el estudio una psicóloga perteneciente al Comité de Maltrato de la Secretaría de Estado de Salud Pública de San Juan observa que la madre presenta características oligofrénicas (confrontar informe de fojas 372/373); finalmente se considera que el Patrocinante habría incumplido el ítem 5, punto B, Capítulo 4, Anexo 1 de la Disposición ANMAT 5330/97

J A







Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2708

que establece que "las siguientes son obligaciones del patrocinante: (...)

5.- Asegurar la vigilancia del estudio mediante la monitorización del mismo" por la vigilancia inadecuada con toma de conductas pertinentes en tiempo y forma.

Que por Disposición ANMAT N.º 3811/09 se ordena la instrucción del sumario al Dr. Miguel Tregnaghi, en su calidad de Investigador Responsable y Coordinador en Argentina, a la Dra. Ana Ceballos, en su calidad de Investigadora Responsable, y a la Dra. Adriana Posleman, en su calidad de Investigadora Responsable Provincial en la Provincia de San Juan, todos en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT N.º 3166/07, por presunto incumplimiento de la Disposición ANMAT N.º 5330/97, Anexo I, Capítulo IV, Punto A, ítems 1, 2, 3 y 5 y Capítulo XI, Punto 2.

Que a fojas 604/615 Glaxosmithkline Argentina S.A. (en adelante GSK) presenta su descargo, lo mismo hace a fojas 616/624 el Dr. Miguel Tregnaghi, la Dra. Ana Ceballos presenta su descargo a fojas 628/840 y la Dra. Adriana Posleman lo hace a fojas 841/1099.

Que a fojas 1104/1119 la DEM elabora un informe sobre los descargos presentados.

Que en su descargo, GSK se agravia 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 3811/09.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

RESOLUCIÓN N° 2708

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

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

Que agrega GSK que en el Centro de San Juan ya se habían reclutado 4532 sujetos y que, sin embargo, los supuestos incumplimientos se refieren solamente a 8 sujetos, lo que representa una mínima parte de los pacientes involucrados, careciendo el hecho de relevancia, toda vez que esos incumplimientos se debieron a errores formales o administrativos que fueron solucionados.

Que a ese respecto la DEM señala que los puntos imputados fueron hallazgos de inspección que generaron medidas correctivas, sin perjuicio de lo cual la gravedad de los casos ameritó la instrucción de un sumario.

Que agrega que, si bien los hallazgos imputados en relación con el incumplimiento de Buenas Prácticas de Investigación Clínica (BPC) en cuanto al proceso de obtención de C.I. y otras cuestiones, no pusieron en riesgo la seguridad de los sujetos, en algunos casos, infringen la normativa vigente.

JH





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2708

Que GSK aclara que la empresa no incumplió con el 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, habiendo implementado las correcciones y planes de acción pertinentes.

Que la DEM señala en ese sentido que las observaciones que surjan del monitoreo deben ser corregidas mediante las medidas adecuadas en forma inmediata, aplicando dicha observación a los hallazgos pertinentes a cada sujeto revisado durante la inspección y de todos los puntos observados en la misma.

Que continúa GSK afirmando que, con respecto al individuo 22398, éste ingresó al Estudio el 7 de julio de 2008, considerándolo sano; expresa la firma que, con posterioridad, el sujeto ingresó en la madrugada del 4 de noviembre de 2008 con diagnóstico de pielonefritis aguda, hidronefrosis secundaria a estenosis pieloureteral bilateral y reflujo vesicoureteral, pero que ninguna de estas patologías se considera criterio de exclusión en el Estudio por no representar un defecto congénito mayor o enfermedad crónica severa, toda vez que el desarrollo ponderal del niño demuestra que dicha patología no tiene alto impacto en su desarrollo.

*[Handwritten signature]*





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

RESOLUCIÓN N.º **2708**

Que la DEM sostiene que el criterio de eliminación N.º 2 del protocolo no fue respetado por cuanto la estenosis pieloureteral bilateral y reflujo vesicoureteral constituye una enfermedad crónica severa.

Que con respecto al sujeto 23727 GSK manifiesta que, tal como se reconoció en el acta de inspección, hubo un error en la vigilancia del paciente, sin perjuicio de ello, en cuanto el hecho fue advertido, se envió el correspondiente plan de acción que consistió en nombrar una coordinadora de seguridad y realizar reuniones semanales con el equipo, a fin de corregir este error y evitar que ello volviera a ocurrir.

Que responde la DEM que el seguimiento de seguridad a los fines del cumplimiento del protocolo y la normativa vigente fue incumplido a pesar de las medidas correctivas que surgieron de este desvío y de los entrenamientos brindados en el centro.

Que con relación al sujeto 22398, GSK manifiesta que para continuar participando el niño no presentaba ningún criterio de exclusión (punto 4.4 del protocolo), por lo que no existió ni existe ninguna razón para discontinuar al menor y privarlo de recibir los beneficios de la vacunación.

Que en relación con el sujeto 24381, GSK indica que los controles de peso y talla figuran en la contratapa de la historia clínica, no

100

100





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

RESOLUCIÓN N°

2.708

obstante se solicitó foliar e identificar todas las hojas de las historias clínicas para evitar pérdida de documentación.

Que continúa la firma argumentando que, de acuerdo a las tablas de crecimiento y desarrollo, tenía una desnutrición grado 1, y se encontraba en el percentilo 10 de peso y que el niño fue controlado después de cada visita programada por el agente sanitario en cumplimiento con los Procedimientos Locales del Protocolo "PLP".

Que respecto al sujeto 23520, GSK argumenta en su defensa que el menor tiene 9 visitas programadas del estudio realizadas con buen desarrollo pondoestatural; el niño fue dado de alta el 3 de abril de 2008 y fue visitado por el agente sanitario el 10 de abril de 2008; adjuntándose copia del cuaderno del agente sanitario.

Que asimismo manifiesta GSK que el evento estuvo detectado en tiempo por el médico de vigilancia hospitalaria y reportado por el médico de SAEs y que los controles post-alta se realizaron por el agente sanitario en tiempo y forma.

Que la DEM informa que acepta los argumentos esgrimidos por la sumariada con respecto al sujeto 23520.

Que en su descargo la firma GSK manifiesta en relación al sujeto 25666 que en la segunda visita se recordaron cuadros por los cuales consultar al equipo de vacunación; no haciendo aclaraciones





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

2708

extras ya que siguen las normas nacionales de vacunación (punto 8 precauciones y contraindicaciones de orden general).

Que con respecto al sujeto 19934 la firma esgrime en su defensa que el Consentimiento Informado fue suscripto por la abuela de crianza, y que sin perjuicio de ello, reconvino la madre con diagnóstico de retraso madurativo, que poseía un certificado de médico clínico que daba cuenta de que entendía y comprendía las explicaciones no complejas.

Que la DEM responde que considera que no se cumple con lo prescrito por el capítulo XI punto 2 de la Disposición ANMAT N.º 5330/97 por cuanto el representante legal del sujeto debe ser debidamente informado acerca del estudio en el que participaría su hijo y, en el caso, con la madre del sujeto no se cumplió la premisa citada.

Que GSK afirma con respecto al sujeto 24367 que la madre, que firmó el CI, era menor de edad por sólo dos meses, habiéndose producido dicho error al calcular en forma inexacta su edad al revisar los papeles de filiación, corrigiéndose esta falta con el consentimiento del padre del menor.

Que en relación al referido sujeto la DEM informa que la medida correctiva fue tomada luego del ingreso del sujeto al estudio.

Que en cuanto al sujeto 24381, GSK manifiesta que no se exigió la firma en el momento de la entrega a los padres o tutores de los





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

RESOLUCIÓN N°

2708

pacientes de la corrección tipográfica del número de teléfono de ANMAT y de la Dirección del Comité de Ética, ya que no se planteó como re consentimiento y era necesario que se contara rápidamente con dicha información.

Que la DEM manifiesta a ese respecto que en ningún momento se notificó que se utilizaría dicha nota como un re consentimiento en todos los sujetos.

Que con respecto al sujeto 23587, GSK afirma que, si bien la madre del sujeto padecía epilepsia, ésta tenía la tutela del menor en forma compartida, por lo que inicialmente no se vio objeción para que pudiera firmar el consentimiento informado; agrega la firma que al inicio del estudio la tutela no estaba compartida, sino que era sólo de la madre, asimismo el desarrollo del crecimiento del menor fue normal y se cumplió con todas las visitas del protocolo en tiempo y finalmente destaca que las dudas sobre la capacidad de la madre surgieron posteriormente a la inclusión del sujeto.

Que la DEM responde que, si bien la duda de la tutela y la consulta con el Comité de Maltrato fue posterior a la inclusión del sujeto al estudio, la condición materna que refiere el informe surge del antecedente de epilepsia y de oligofrenia que impediría a la madre del sujeto cumplir exactamente con las condiciones de comprensión del estudio que requiere el proceso de toma de CI.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

RESOLUCIÓN N° 2708

Que por último GSK adhiere a la prueba ofrecida por los Doctores Tregnaghi, Ceballos y Posleman.

Que a fojas 616/24 se presenta el Doctor Miguel Tregnaghi (en adelante el Investigador Coordinador) y plantea la recusación con causa de los inspectores que prestan funciones en la Dirección de Evaluación de Medicamentos y que realizaron las inspecciones obrantes en el expediente de referencia, en los términos del artículo 6° de la Ley 19.549, ya que, según afirma el sumariado, los agentes incurrieron en la causal de recusación del inciso 7 del ARTÍCULO 17° del Código Procesal Civil y Comercial de la Nación, al emitir el informe técnico que obra en el expediente.

Que el Investigador Coordinador expresa que los inspectores se refirieron a las aclaraciones presentadas por el patrocinador y el investigador principal en el informe final de la inspección, desestimándolas, y serán esos mismos funcionarios los encargados de analizar técnicamente el descargo presentado, incurriendo de esa forma en una causal de recusación.

Que continúa el Dr. Tregnaghi planteando que los inspectores firmantes de dicho informe actuaron en exceso de su competencia cuando al finalizar el informe recomiendan la sustanciación de un sumario.







Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2708

Que en el punto 4º de su presentación el Investigador Coordinador reproduce en los mismos términos las manifestaciones previas sobre las imputaciones efectuadas.

Que por otra parte, el Investigador Coordinador 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 la realización de las mismas 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 manifestando que las inspecciones pueden realizarse por causas determinadas en la propia norma, las que se encuentran establecidas en los criterios de selección de protocolo y de centro (apartados 3.1 y siguientes); la otra posibilidad de realizar una inspección sin causa es por denuncia (apartado 3.1.2.6); aclarando que ninguno de estos supuestos se encuentran acreditados en las actas de inspección.

Que el sumariado agrega que no consta en el expediente que motivara la instrucción, 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.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DIAGRAMA N° 2708

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 ni al Investigador Principal, ni 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 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 inspección; la indicación de acción oficial es exorbitante a la competencia de los inspectores, ya que estos 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 existiendo, a su criterio, hallazgos significativos que justificaran la instrucción de un sumario.

Que la DEM responde que en el Informe Técnico Final se contemplan con exactitud y textualmente las respuestas del IP y Patrocinante, que incluyen las medidas correctivas tomadas por





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º

2708

aquellos; 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 agrega la DEM que en el Acta se indica que es una inspección de rutina por cuanto no cumple con los criterios de selección de protocolo ni de centros, sitios en los puntos 3.1.2.5 y 3.1.2.6, que implican una inspección con causa; además manifiesta que en la guía de inspectores, como lo refiere su nombre y objetivos, se describen los procedimientos, estableciendo que la inspección se comunicará en fecha y hora mediante una antelación de quince días de no tratarse de los puntos mencionados.

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

Que agrega el Investigador Coordinador que su responsabilidad no se encuentra regulada por la Disposición ANMAT N.º 5330/97.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2708

Que la DEM informa que del contenido de la disposición autorizante se desprende claramente el papel del Dr. Tregnaghi en el desarrollo del estudio, correspondiéndole cumplir, al igual que a los Investigadores Principales locales, el protocolo, tal como fuera aprobado y responder los informes de vigilancia establecidos por el Patrocinante en tiempo y forma.

Que por último el Investigador Coordinador adhiere en forma subsidiaria a la presentación de los Dres. Ceballos y Postleman.

Que a fojas 628/38 se presenta la Dra. Ana Ceballos manifestando al igual que los demás sumariados que las deficiencias que dieron origen al sumario fueron informadas por GSK a esta ANMAT.

Que al igual que el Dr. Tregnaghi realiza manifestaciones acerca de las inspecciones aduciendo defectos formales y materiales que fueron contestadas por la DEM.

Que a continuación la Dra. Ceballos realiza consideraciones generales acerca del Consentimiento Informado.

Que respecto al paciente 23587, la sumariada afirma que el diagnóstico de oligofrenia fue efectuado, con posterioridad al enrolamiento, por una psicóloga y no por un médico psiquiatra que sería el profesional idóneo para diagnosticar dicha patología.

Que la Dra. Ceballos afirma que en el caso del sujeto 19934, la madre del paciente, que reconsintió el CI, podía comprender órdenes







Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

2708

simples y explicaciones elaboradas, situación que fue constatada por la médica clínica.

Que agrega que el CI se considera un derecho personalísimo por lo que resulta intransferible como principio general, salvo que manifiestas razones de incompetencia no permitan su ejercicio; agregando que en cada caso debe realizarse un juicio de ponderación sobre la aptitud de cada individuo para comprender la información y decidir responsablemente.

Que la DEM informa que el CI fue firmado por la abuela de crianza, quien no cumple con los requisitos establecidos por el Código Civil para autorizar la participación del sujeto en un estudio de investigación, y reconstituyó la madre que, según obra en el informe, tiene diagnóstico de retraso madurativo.

Que posteriormente la Dra. Ceballos reproduce los argumentos manifestados por los anteriores sumariados.

Que a fojas 841/51 la Dra. Adriana Posleman presenta su descargo reproduciendo los mismos argumentos que los restantes sumariados.

Que el Departamento de Registro de este Organismo informa que la firma GSK y el Dr. Tregnaghi poseen antecedentes de sanciones.

Que del análisis de las actuaciones surge que en el marco del estudio denominado "Estudio de otitis media clínica y neumonía

*[Handwritten signature]*





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

RESOLUCIÓN N.º

2708

(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<sup>a</sup>) 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 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.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

REGISTRADO Nº

2708

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 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 ésta 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; debiendo ser también informados los candidatos de sus derechos como participantes, incluido el derecho a la confidencialidad y a negarse a participar.

Que en este sentido el Código de Nüremberg de 1946 establece que "El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial, lo cual implica que la persona involucrada debe tener capacidad legal para dar su consentimiento; su situación debe ser tal que pueda ser capaz de ejercer una elección libre sin la intervención de cualquier otro elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción u otra forma de coerción y debe tener el suficiente conocimiento y comprensión de los elementos de la materia involucrada para permitirle tomar una

*[Handwritten signature]*





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPENSACION N° 2708

decisión correcta. Este último elemento requiere que antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto sometible al experimento debe explicársele la naturaleza, duración y propósito del mismo, el método y las formas mediante las cuales se conducirá, todos los inconvenientes y riesgos que pueden presentarse, y los efectos sobre la salud o persona que pueden derivarse posiblemente de su participación en el experimento. El deber y la responsabilidad para determinar la calidad del consentimiento recaen sobre el individuo que inicia, dirige, o toma parte del experimento. Es un deber personal y una responsabilidad que no puede ser delegada a otra persona con impunidad."

Que es de destacar que la citada fuente de principios morales, éticos y legales generales aplicables a los ensayos clínicos pone en cabeza de los individuos que "inician, dirigen, o toman parte del experimento" la responsabilidad de constatar debidamente la comprensión de la información brindada con respecto al ensayo clínico, responsabilidad que va más allá del simple acto de constatar la capacidad de hecho legal que la persona o su representante puedan ostentar.

Que el vértice de la experimentación en menores de edad, debe ser la adecuada obtención del consentimiento informado, el cual deberá completarse por medio de una evaluación ética independiente del protocolo propuesto; el niño participante y sus parientes o







Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

RESOLUCIÓN N°

2708

representantes, deben recibir información esencial, previo a tomar la decisión de someterse a la investigación, en un lenguaje que una persona sea capaz de comprender, tomando en cuenta su condición socioeconómica y cultural.

Que por lo tanto, la información que se le brinde al sujeto individual no debe ser un simple recitado ritual de los contenidos de un documento escrito, sino que más bien, el investigador debe transmitir la información, oralmente o por escrito, en un lenguaje que corresponda al nivel de comprensión del individuo; el investigador debe tener en mente que la capacidad del potencial sujeto para comprender la información necesaria para dar su consentimiento depende de la madurez, inteligencia, educación y sistema de creencias del individuo y, además, depende de la capacidad del investigador y de su buena voluntad para comunicar con paciencia y sensibilidad.

Que es decir que el Investigador Principal y sus colaboradores deben cerciorarse de modo fehaciente y exhaustivo, en el caso de menores involucrados, de que quien firmará el consentimiento informado comprende cuál será la colaboración requerida para llevar a cabo el ensayo, así como cuáles son los beneficios y riesgos a los que se expone al paciente.

Que por otro lado, la Instrucción señala que, en atención al alto reclutamiento previsto para la realización del estudio, surge de las

5. 1

6. 1

7.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

2708

actuaciones que se mantuvieron tanto en el año 2007 como 2008 reuniones generales de revisión de protocolo y aspectos de definición del 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: 1º 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. 2º 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 la Instrucción entiende que existe evidencia de que en el caso del sujeto 23587 se obtuvo el CI en forma irregular dado que la





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº

2708

madre presentaba signos de oligofrenia y que al momento de la firma del consentimiento equivocó el lugar donde poner su nombre, comprobándose luego que no sabía leer, ni escribir, lo que denota una falta de los sumariados a la hora de tomar su consentimiento informado, ya que no verificaron cuál fue su nivel de comprensión acerca de las características del ensayo y el acto a realizarse, ya que, entre otras cuestiones, en la entrevista de fojas 370 refiere que había alguien mas al momento de la firma, pero no sabe quién era.

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 establece en su artículo 264 bis: "Cuando ambos padres sean incapaces o estén privados de la patria potestad o suspendidos en su ejercicio, los hijos menores quedarán sujetos a tutela."

Que en cuanto al consentimiento dado por parte de la "abuela de crianza" del menor (sujeto 19934), este supuesto no se encuentra contemplado por la Ley, ya que la tutela de dichos menores es ejercida legalmente por los padres, por lo tanto dicho consentimiento informado no debería haber sido tenido en cuenta como válido para el enrolamiento del sujeto en el ensayo.

Que por consiguiente, la Instrucción considera que en relación a la obtención de los C.I. los Dres. Ceballos, Posleman y Tregnaghi infringieron el ítem 3 del Punto A, Capítulo IV y el Punto 2 del

HA





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º

2708

Capítulo XI, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97 por los motivos precedentemente mencionados.

Que con respecto al sujeto 22398, la Instrucción entiende que ante la sospecha de una malformación renal, ya que de acuerdo por lo informado por la DEM se trata de una enfermedad crónica severa, debieron haberse tomado las medidas necesarias para descartar un diagnóstico que hubiese podido configurar un criterio de exclusión del protocolo.

Que en el presente caso los sumariados deberían haber tomados los recaudos necesarios para descartar cualquier indicio de criterio de exclusión presente en el paciente y en el caso de que el resultado fuera positivo, debería haberse discontinuado al niño y prestársele el mejor tratamiento terapéutico disponible de conformidad con las pautas establecidas en la Declaración de Helsinki.

Que en este sentido el artículo 24 de la Convención de los Derechos del Niño, con rango constitucional a partir de 1994, establece que los niños tienen derecho a disfrutar del más alto nivel posible de salud y a tener acceso a servicios médicos y de rehabilitación, con especial énfasis en aquellos relacionados con la atención primaria de salud, los cuidados preventivos y la disminución de la mortalidad infantil.

Que es obligación del Estado tomar las medidas necesarias, orientadas a la abolición de las prácticas tradicionales perjudiciales para







Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º

2708

la salud del niño y es derecho del niño recibir protección contra todas las demás formas de explotación que sean perjudiciales para cualquier aspecto de su bienestar.

Que en relación a los restantes casos imputados la Instrucción adhiere en todos los términos las argumentaciones técnicas realizadas por la DEM.

Que por lo tanto en relación con lo antedicho la Instrucción considera que los sumariados han violado los ítems 1, 2 y 5 del Anexo I, Capítulo IV, Punto A de la Disposición ANMAT N.º 5330/97.

Que por otra parte 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 por los puntos 1 y 2 del Capítulo IV, Título II, del Apartado A, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97, ya que omitió implementar las acciones necesarias para dar cumplimiento a las buenas prácticas en el desarrollo del ensayo clínico, ello en virtud del punto 2, Capítulo V, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97, que





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

2708

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

Que respecto a 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, "Cisilotto, María del Carmen, Baricalla de c/ Estado Nacional Ministerio de Salud y Acción Social").





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2708

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 Investigación Clínica, 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 este 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, auditoración, análisis, comunicación y documentación de los estudio 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 esté en conformidad con el protocolo/enmienda(s) aprobado(s), con las BPC y con el (los) requerimiento(s) regulatorio(s) aplicable(s)."





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º **2708**

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 este en conformidad con el protocolo/enmienda aprobado, con las BPC y con el requerimiento regulatorio aplicable.

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.







Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º

**2708**

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 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.

*AA*





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º 2708

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 a la Dra. Ana Ceballos, 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 y 5 del Capítulo IV, Punto A, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97 y el Punto 2 del Capítulo XI, Título III de la referida disposición.

*[Handwritten signatures]*





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

2708

ARTÍCULO 3º.- Impónese a la Dra. Adriana Posleman, 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 y 5 del Capítulo IV, Punto A, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97 y el Punto 2 del Capítulo XI, Título III de la referida disposición.

ARTÍCULO 4º.- 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 y 5 del Capítulo IV, Punto A, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N.º 5330/97 y el Punto 2 del Capítulo XI, Título III de la referida disposición.

ARTÍCULO 5º.- Tómese nota de las sanciones en el Departamento de Registro.

ARTÍCULO 6º.- 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 7º.- Notifíquese a la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N.º **2708**

ARTÍCULO 8º.- Notifíquese mediante copia certificada de la presente a la Coordinación de Contabilidad dependiente de la Dirección de Coordinación y Administración, para su registración contable.

ARTÍCULO 9º.- Regístrese; 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 1-47-19449-07-4

DISPOSICION N.º **2708**

**DR. CARLOS CHIALE**  
**INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**

