



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1002

BUENOS AIRES, 15 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-47-10037-09-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que por Disposición ANMAT N° 6375/08 se autorizó a la firma WALNI S.A. a realizar el estudio clínico denominado: "EFECTO SOBRE PARÁMETROS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE UNA SOLUCIÓN COMPUESTA POR LACHESIS MUTA, SELENITO DE SODIO, CLORURO DE ZINC Y CLORURO DE MAGNESO SOBRE VOLUNTARIOS SANOS". Protocolo 08.001.O-LM. Versión 1 del 01/03/08, en el Instituto de Inmuno Oncología Dr. Ernesto J. V. Crescenti, ubicado en Avenida Córdoba 3200, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, designándose a Ernesto J. V. Crescenti como investigador principal (IP).

Que a fojas 15 obra el expediente 1-47-10334-09-2 en el cual el Dr. Crescenti notifica, con fecha 23 de junio de 2009, la desviación al protocolo respecto de los voluntarios 0011/AHG, 0012/HAM y 0013/MFM, los que deberían haber concurrido a la visita número 17 del estudio, a los 30 días de haber comenzado el tratamiento el día 20 de febrero de 2009, es decir el día 21 de marzo de 2009; sin embargo asistieron 4 días antes, el 16 de marzo de 2009.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1002

Que a fojas 16/25 la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM) realizó una inspección de rutina en el centro autorizado "Instituto de Inmuno Oncología Dr. Ernesto J. V. Crescenti", realizándose diversas observaciones con respecto a incumplimientos al protocolo tanto al investigador principal como al patrocinante.

Que asimismo a fojas 105/200 se encuentran glosadas las respuestas del investigador principal a las observaciones realizadas.

Que mediante el informe técnico final de inspección los inspectores de la DEM analizan las respuestas a las observaciones formuladas, con indicación de acción oficial, recomendando la instrucción de un sumario administrativo y la firma por parte del IP de una carta compromiso para futuros ensayos clínicos.

Que la DEM enumera los incumplimientos del IP, a saber: utilización de una versión del Consentimiento Informado no aprobado por el Comité de Docencia; falta de un servicio de internación eventual ante la posibilidad de eventos adversos, requisito solicitado en la inspección pre-aprobación para la aprobación del centro (confrontar fojas 26); discordancia entre los miembros que efectivamente participaron en la evaluación del protocolo por parte de Comité de Docencia y las notas de aprobaciones emitidas; la numeración de los frascos no es serial ni consecutiva, sino que se repite en los diferentes grupos, por lo cual no se puede atribuir a los sujetos en estudio; falta de documentación que acredite la toma de conocimiento por parte del investigador de los resultados del laboratorio en

DISPOSICIÓN N° 1002



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

tiempo y forma, previo a las infusiones de medicación del estudio; falta de documentación del cumplimiento del protocolo en los puntos 3 y 11 en cuanto a la administración de medicación del estudio por parte de médico entrenado y el control de 2 horas posteriores a la administración de la medicación del estudio; no se hace referencia a la dieta, no constan condiciones de ayuno requeridas para la toma de muestra en los días que aplica; no se enmendó el protocolo a pesar de haberse realizado modificaciones al número de visitas que debían realizarse según los puntos 11.4 y 11.5; falta de cumplimiento del criterio de exclusión número 6 que establece la necesidad de serología hepatitis B, a pesar de que el diagrama de flujo no se establezca; falta de documentación adecuada del proceso de toma de consentimiento informado en el documento fuente; no se estableció correctamente la imparcialidad de los testigos en muchos de los consentimientos informados firmados por los sujetos incluidos en el estudio.

Que con respecto a los incumplimientos por parte del Patrocinante, la DEM informó las siguientes irregularidades: el monitoreo fue realizado por un profesional que es miembro del comité de docencia del centro; se verificó que en los informes de monitoreo en la visita de diciembre de 2008 consta "no site visit schedule monitoring of CRF" sin embargo se observan detalles de verificaciones que pueden ser realizados sólo en visitas presenciales; se verificó que el etiquetado no incluye la dosis del producto de investigación y su fórmula; falta de verificación del cumplimiento de los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1002

requerimientos establecidos por la agencia reguladora antes del inicio del estudio.

Que como consecuencia de lo reseñado, por Disposición ANMAT N° 3114/10 se ordenó la instrucción de un sumario a la firma Walni S.A. y al Dr. Ernesto J. V. Crescenti por presunta contravención a la Ley 16.463 y las Disposiciones ANMAT Nros. 5330/97 y 690/05.

Que corrido el traslado de estilo, se presentaron a efectuar su descargo la firma Walni S.A. a fojas 590/91 y el Dr. Ernesto Crescenti a fojas 586/89.

Que remitidas las actuaciones a la DEM, esa Dirección informó que de los descargos no surgen nuevos elementos técnicos ni información adicional que permitan modificar las observaciones realizadas.

Que el Departamento de Registro informó que la firma Walni S.A. y el Dr. Ernesto Crescenti no poseen antecedentes de sanciones (fs. 596).

Que con respecto a la utilización del consentimiento informado no aprobado por el Comité de Docencia e Investigación (CODEI), el Investigador principal manifestó, que con fecha 15 de abril de 2008, se reunió dicho comité y tomó conocimiento de la aprobación del protocolo y de las modificaciones introducidas por parte del Comité Independiente de Ética, (CIE); el CODEI manifestó explícitamente su conformidad y aceptación de tales modificaciones.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

1002

Que asimismo el Investigador señaló que ese mismo protocolo fue aprobado por esta ANMAT por Disposición N° 6375/08 y que el CODEI tomó conocimiento de ella con fecha 2 de diciembre del 2008.

Que la Instrucción entendió que los argumentos esgrimidos por los sumariados no alcanzan a desvirtuar la observación de la inspección (de fecha 1, 6 y 8 de julio de 2009), máxime cuando en su respuesta se limitó a acompañar un acta del CODEI de fecha 21 de julio de 2009, en la cual dicho Comité informa que se ha utilizado un consentimiento informado aprobado con antelación a la fecha citada, pero sin aportar pruebas que avalen sus dichos.

Que con respecto a la falta de contratación del servicio de internación eventual ante la posibilidad de eventos adversos, requisito solicitado en la inspección pre-aprobación, el Dr. Crescenti expresó que la Disposición N° 5330/97 no establece en ningún punto que la contratación de un servicio de internación es requisito para el inicio del protocolo clínico; agregando que, en el caso de haberse producido una emergencia, había un compromiso de responsabilidad por parte del IP, como consta en el consentimiento informado item 1, debiendo ser entendida tal situación como integrativa del consentimiento informado con la firma de los voluntarios enrolados.

Que en este sentido la Instrucción entendió que la obligación del IP y el Patrocinante consiste en garantizar la atención necesaria de los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1002

pacientes ante un evento adverso o cualquier circunstancia relacionada al ensayo.

Que respecto del incumplimiento del punto 4 del Capítulo IX de la Disposición ANMAT N° 5330/97, referido a la discordancia entre los miembros participantes en la evaluación del protocolo por parte del comité y las actas, las notas de aprobación emitidas, el IP, sin negar la falta imputada, adujo que las observaciones a los errores incurridos en las firmas o fallas del tipo administrativo en las actas del CODEI en ningún momento alteraron el normal desarrollo del protocolo según lo aprobado por la ANMAT y mucho menos pusieron en riesgo la salud e integridad física de los voluntarios sanos enrolados en el estudio.

Que con referencia al incumplimiento del Apartado A, puntos 1, 2 y 6 del Capítulo IV, Título II del Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5330/97 y del punto 2, Anexo III de la Disposición ANMAT N° 690/05, referido a estudios de laboratorios no atribuibles a los pacientes del ensayo, y a que la numeración de los frascos de muestras no es serial, ni consecutiva, sino que se repite en los diferentes grupos, el IP señaló que, en todos los casos, se respetó la intimidad y la confidencialidad de los resultados provenientes del laboratorio, y que se pudo identificar a quien correspondía cada muestra y cada resultado de laboratorio; añadiendo que, mediante un formulario F0011, se vinculó cada número de muestra con el voluntario al cual perteneció con la fecha en la que fue extraída, de este modo se sumó confidencialidad y transparencia al procedimiento y a la obtención de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1002

resultados, enviándose al laboratorio tubos codificados sin la identificación del voluntario.

Que el Investigador manifestó que las buenas prácticas clínicas establecen que los pacientes serán identificados por un código único, y que cada informe fue identificado con dicho código, número de muestra, fecha, informe y número de protocolo, y por una lista de referencia que fue generada para poder identificar la pertenencia de la muestra del sujeto, con los datos: fecha, hora, número de voluntario, iniciales y número de muestra; agregando que este procedimiento de identificación de muestra está definido en un Procedimiento Operativo Normalizado (en adelante PON) y en la planilla correspondiente.

Que por lo tanto, el sumariado concluyó que los informes de laboratorio fueron numerados y fechados, no siendo identificados con nombres ni iniciales precisamente para preservar la confidencialidad de los datos, siendo los informes perfectamente identificables por el número y la fecha de extracción, que además está consignada en la planilla de extracción del centro y en el libro de ingreso de laboratorio.

Que la Instrucción entendió que los inspectores constataron la falta de rotulación adecuada para poder identificar las muestras del laboratorio con los datos obrantes en las planillas del estudio y atribuírselos a cada paciente.

Que con respecto al incumplimiento al Apartado A punto 1, Capítulo IV, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5330/97,



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN N° 1002

relacionado a la falta de documentación que acredite la toma de conocimiento por parte del IP de los resultados del laboratorio en tiempo y forma, previo a las infusiones de medicación del estudio, en el contexto de un estudio de fase I, el IP manifestó que en todo momento tuvo conocimiento de los resultados de laboratorio previamente a la infusión, ya sea por mail, fax o telefónicamente, los cuales fueron verificados en todos los casos por el IP, a fin de evaluar que los resultados estuviesen comprendidos en el rango de los valores normales, antes de realizar la siguiente infusión.

Que aludiendo a esta observación, la DEM señaló en el informe final, que la toma de conocimiento de los resultados de laboratorio por parte del IP debería haber sido debidamente documentada en el contexto de una fase precoz de desarrollo.

Que acerca del incumplimiento del protocolo en los puntos 3 y 11 en cuanto a la administración de medicación del estudio por parte de un médico entrenado y el control de 2 horas posteriores a la administración de la medicación del estudio, el IP expresó que en el acto de la infusión participó una enfermera matriculada, estando presente en todos los casos él mismo, controlando que cada voluntario permaneciera dos horas en el centro de acuerdo a lo establecido en la PON A001/02 punto 4; los voluntarios, luego del examen clínico, se retiraron pasado el tiempo estipulado sin haberse registrado ningún tipo de evento adverso, ni leve, ni moderado, ni severo que haya puesto en riesgo su vida ni alterado su estado de salud.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1002

Que la Instrucción consideró que, al no estar ello debidamente registrado en el documento fuente, se impide a esta Administración ejercer su función de contralor en su plenitud, dando lugar, de esta forma, a la violación al Apartado A, punto 1, Capítulo IV, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5330/95.

Que en relación a que no se hace referencia a la dieta ni constan las condiciones de ayuno requeridas para la toma de muestra en los días que aplica, el IP señaló que, según el protocolo del estudio, en el formulario "información para el voluntario y formulario de consentimiento", punto e) 6, se le informó al voluntario los días en que debió concurrir con un ayuno de ocho horas y la dieta que debían realizar ese día.

Que acerca de esta observación, la Instrucción entendió que tales indicaciones constan en el consentimiento informado y en el protocolo.

Que con respecto a que no se enmendó el protocolo a pesar de haberse realizado modificaciones al número de visitas que debían realizarse según los puntos 11.4 y 11.5, el IP respondió que en el estudio de farmacocinética para el grupo 3 el protocolo indica que debió realizarse en la visita basal y en la visita uno; y que en el consentimiento informado (item e.9.) sólo se indicó que se realice en la visita uno.

Que la Instrucción no encontró razones en el argumento de los sumariados para desvirtuar la imputación en este punto, violando de esta forma lo dispuesto por el Apartado A, punto 4, Capítulo IV, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5330/97.

✓ H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1002

Que el IP continuó expresando que con la firma del consentimiento informado, ítem f), se le informó al voluntario de todos los análisis de sangre y orina que se le realizarían, omitiendo el análisis de serología de hepatitis b.

Que el IP adujo que, en ese sentido, ambas omisiones respondieron a priorizar el cumplimiento de lo establecido en el consentimiento informado, firmado por el voluntario, a expensas de no recolectar información.

Que al respecto la Instrucción señaló que la imputación en este punto se basa en la falta de verificación de cumplimiento del criterio de exclusión número 6 que establece la necesidad de serología de hepatitis b, por lo que la defensa intentada no se relaciona con la falta.

Que en cuanto a la falta de documentación adecuada del proceso de toma de consentimiento informado en el documento fuente, el IP respondió que se cumplimentó el proceso de toma de consentimiento informado de acuerdo a lo establecido en el PON A000/1.

Que en este sentido cabe destacar que la documentación del procedimiento de la toma del consentimiento informado debe constar en el registro clínico individual de cada paciente, por lo que el IP violó lo dispuesto por el Apartado A, punto 6 del Capítulo IV, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5330/97, ya que debería haber constado la fecha de ingreso, y el proceso y la entrega previa del CI.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1002

Que con respecto a que no se estableció correctamente la imparcialidad de los testigos en muchos de los consentimientos informados firmados por los sujetos incluidos en el estudio, el Dr. Crescenti expresó que da fe que los testigos no tienen ninguna relación ni dependencia con el IP ni con los actores del ensayo clínico.

Que la Instrucción proveyó la prueba ofrecida por el sumariado y citó a los testigos para prestar declaración testimonial (fojas 605/611), resultando de dichas declaraciones que ninguno de los testigos que participaron en la toma de los Consentimientos Informados poseían relaciones de interés con alguna de las partes, probándose su imparcialidad de acuerdo a lo prescripto en la Disposición ANMAT N° 5330/97.

Que a fojas 590/591, el patrocinador, Walni S.A., realizó su descargo con idénticos argumentos que el IP en cuanto a las faltas que se le imputan, adhiriéndose a la prueba ofrecida por Crescenti y señalando que, en ningún momento, se expuso a los voluntarios a eventos adversos, sean leves moderados o graves.

Que con relación a que el monitoreo fue realizado por un profesional que es miembro del comité de docencia del centro, los sumariados adujeron que en ningún caso el patrocinador-monitor delegó alguna responsabilidad en la Dra. Bergoc, miembro del Comité de Docencia del Centro, sino que la función de esta última fue únicamente la de recibir documentación emanada de la finalización del estudio clínico y remitirla al monitor para que éste procediera al cierre del estudio.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1002

Que al respecto, la Instrucción señaló que mediante la nota de "plan de monitoreo" de fojas 48 el laboratorio expresó que la Dra. Bergoc sería la reemplazante de la Dra. Vera en el monitoreo del estudio, con lo cual se confirma la falta imputada (incumplimiento del Apartado B, punto 5, Capítulo IV, Título II, Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5330/97) .

Que en relación con la falta consistente en que en los informes de monitoreo, en la visita de diciembre de 2008, se verificó que consta "no site visit schedule monitoring of CRF" y que, sin embargo, se observaron detalles de verificaciones que sólo pueden ser realizadas en visitas presenciales, los sumariados expresaron que únicamente en esa ocasión la visita de monitoreo fue no presencial.

Que la Instrucción confirmó la infracción imputada ya que los argumentos expuestos no alcanzan a desvirtuarla.

Que por último y con respecto a la falta de verificación del cumplimiento de los requerimientos establecidos por la agencia reguladora antes del inicio del estudio, los sumariados argumentaron en su defensa que el estudio se inició después de la aprobación por parte de ese organismo.

Que finalmente vale expresar que tanto la Disposición ANMAT N° 5330/97, como la Disposición ANMAT N° 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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1002

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, 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.

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

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

Por ello,

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

DISPONE:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1002

ARTÍCULO 1º.- Impónese a la firma Walni S.A., con domicilio en la calle Estomba N° 229, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, una multa de PESOS CIENTO CINCUENTA MIL (\$150.000.-) por haber infringido el Apartado B, punto 5, Capítulo IV, Título II del Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5330/97.

ARTÍCULO 2º.- Impónese al Investigador Principal, Dr. Ernesto J. V. Crescenti, con domicilio en Av. Córdoba 3200, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, una multa de PESOS CINCUENTA MIL (\$50.000.-) por haber infringido el Apartado A, puntos 1, 2 y 6 del Capítulo IV, Título II del Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5330/97.

ARTÍCULO 3º.- Tómese nota de las sanciones en el Departamento de Registro.

ARTÍCULO 4º.- 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).

ARTÍCULO 5º.- Notifíquese a la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud.

ARTÍCULO 6º.- 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 7º.- Anótese; por Mesa de Entradas notifíquese a los interesados a los domicilios mencionados, haciéndoles entrega de la copia autenticada de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° **1002**

la presente disposición; desé al Departamento de Registro y a la Dirección de Asuntos Jurídicos a sus efectos.

EXPEDIENTE N° 1-47-10037-09-7

DISPOSICIÓN N° **1002**



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