



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-00571778-APN-DERM#ANMAT

VISTO el expediente electrónico EX-2021-00571778-APN-DERM#ANMAT del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Disposición ANMAT DI-2019-1905-APN-ANMAT#MSYDS se autorizó a la firma PPD Argentina S.A., en representación de la firma Galápagos NV, a realizar el Ensayo Clínico denominado: “Estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis de GLPG1690 junto con el estándar de atención local durante 52 semanas como mínimo en sujetos con fibrosis pulmonar idiopática”, todo ello en los términos de la Disposición ANMAT N° 6677/10 (Régimen de Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica).

Que el patrocinante a través de EX-2020-77625376-APN-DERM#ANMAT comunicó a esta Administración Nacional el cierre del Centro Médico de Enfermedades Respiratorias -CEMER, ubicado en la calle Esmeralda 1550, Florida, Vicente López, Provincia de Buenos Aires, cuyo investigador principal (IP) es el Doctor Miguel Ángel Bergna.

Que con motivo de lo expuesto, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos – DERM- del INAME y en virtud de la información relevante recibida, a través del formulario EFCA 5.2 del expediente EX-2020-77625376-APN-DERM#ANMAT selecciona el estudio antes indicado para realizar una inspección de Buenas Prácticas Clínicas de acuerdo a la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que se lleva a cabo el procedimiento instruido por la DERM labrándose el acta de inspección bajo el número de Gedo ACTA-2021-07959221-APN-DERM#ANMAT.

Que, del aludida Acta de Inspección surgen algunas observaciones, las cuales fueron notificadas al patrocinador PPD Argentina S.A. (CUIT 30-70811203-4) por TADIF-2021-07968497-APN-DERM#ANMAT y al investigador principal Dr. Miguel Ángel Bergna (CUIL 20-13483346-8) por TAD IF-2021-07965-APN-

DERM#ANMAT, y tanto el Patrocinador PPD Argentina S.A. como el IP Dr. Bergna presentaron las respuestas al Acta de Inspección mediante el Expediente Electrónico EX-2021-12348410- -APN-DERM#ANMAT.

Que finalmente, la Dirección actuante realizó el Informe Técnico Final IF-2021-24423248-APN-DERM#ANMAT al cual se remite por constituir fundamento de la presente Disposición, informando que se detectaron irregularidades y además se sugirieron medidas para adoptar, en los términos de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que en este sentido se efectuaron diferentes hallazgos los cuales se reproducen en este acto para mayor precisión: "...Cierre del Centro por decisión del Patrocinador habiendo evaluado previamente mediante el Informe del Site Visit Report fechado el 30 jul 2018 (realizado de forma remota) donde se califica al Equipo de investigación y las dependencias del Centro idóneas para realizar el estudio. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 3.3).

Se advirtió la falta de archivo de lista de miembros del CEI vigente al inicio del estudio en el Centro. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 12).

Por otra parte se detectó una incorrecta notificación en el EFCA 5 presentado a la Administración Nacional el 6 enero 2021 respecto de la cantidad de visitas de monitoreo realizadas en el Centro.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 13.7 y 13.8).

Asimismo, se señaló un incorrecto y confuso llenado de la planilla de delegación de funciones, que no permite interpretar la cronología de las correcciones de su contenido (LT Silvia Parissi Di Lisio figura dos veces en la planilla de delegación de funciones).(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.4 y 11).

Que se verificó que el entrenamiento en las Normativas Nacionales de BPC vigentes de miembros del Equipo de investigación se encontraba incumplido (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.3).

Que por otro lado, se detectó la falta de archivo de la documentación que acredita la certificación de calidad del Laboratorio local correspondiente al año 2019 y 2020.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 12).

Que, asimismo, se advirtió falta de legibilidad de la fecha de recepción por ANMAT del Plan de mitigación de riesgo COVID-19, al momento de la inspección, siendo corregido antes de la firma del acta de inspección. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11).

Que con relación a las historias clínicas la comisión inspectora pudo verificar un incorrecto registro en la HC de los EAS y documentación en la HC con posterioridad a la confección de los SAE report (Part 001 EAS TEP, Part 003 EAS ACV, Part 007 EAS exacerbación FPI y Part 008 EAS cáncer de pulmón).(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 9).

La comisión interviniente pudo constatar que el SAE report no tiene fecha de confección (Part 003 EAS Muerte).(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11), así como también una demora en la notificación del SAE muerte del Participante 003 al CEI. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 9).

Que pudo observarse la utilización de templado que no permite un registro adecuado del proceso de toma del CI.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11).

Luego, la comisión inspectora pudo verificar la firma de una versión caduca del FCI (Versión 2.0.1) por parte de los Sujetos Participantes 001, 002.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).

También se detectó la utilización de templado en las HC donde quedan muchos ítems en blanco que no aplican (Ej: test de embarazo en orina en Participantes masculinos), así como apartados para confirmar criterios de elegibilidad que no permiten respetar cronología. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11).

Luego se advirtió falta de infraestructura para realizar test de caminata (6 MWT) en el Centro aprobado por la Administración Nacional. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 3.3).

En este sentido, se observó la realización del test de caminata (6 MWT) en una locación que no depende y que está fuera del Centro autorizado para realizar los procedimientos del estudio bajo la conducción del IP Bergna.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 3.3 y 3.5).

Así como también se advirtió en este mismo sentido la falta de notificación a la ANMAT y su correspondiente autorización para la realización del test de caminata (6 MWT) fuera del Centro CEMER.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 3.5) y la falta de registro en la HC del lugar de realización de test de la caminata (6 MWT) de los Participantes 001, 003, 007 y 013.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11).

Luego, la comisión actuante observó la falta de documentación en la evolución de la HC del cálculo de Cockcroft-Gault (depuración de creatinina estimada) acorde a lo solicitado en el Protocolo para la evaluación del criterio de exclusión N°23 en Participantes 001,003, 007 y 013.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11 y 12).

También se advirtió una incorrecta inclusión de sujeto Participante 003, por imposibilidad de evaluar el cumplimiento del criterio de inclusión 8 y 9 y el incumplimiento del criterio de exclusión 24 debido a la hemolisis de la muestra de sangre y la falta de retesteo. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.5).

La comisión interviniente pudo verificar una demora de 2 meses en la detección por monitoreo de la incorrecta inclusión del Sujeto Participante 003.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 13).

En este sentido se observó que el plan de monitoreo no contempla la detección temprana y oportuna de los desvíos en el cumplimiento de los criterios de elegibilidad.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 13).

Por su parte, se constató falta de realización de laboratorio de visita 5 del Participante 007 debido a la hemolisis de la muestra de sangre y retesteo realizado con una demora de 9 meses el día 14 de Oct 2020. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.5). 23) Uso de medicación prohibida en el estudio por parte del participante 007.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.5).

Pudo constatar la Falta de realización de la visita de fin de estudio (EoT) del Participante 007 al momento de la firma del acta de inspección. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.5).

Con relación a la incorporación del Participante 013 en una rama del tratamiento diferente a la que le correspondía por la medicación que recibía como tratamiento de base. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.5).

Por otra parte, pudo observarse una falta de confirmación en tiempo del cumplimiento del criterio de inclusión 7 correspondiente al Participante 013 porque no se recibió la confirmación del informe que permitía documentar dicho criterio de inclusión. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.5).

Asimismo, se verificó demora en la activación del Producto en Investigación por IWRS (envíos 10440, 10503,

10627, 10644 y 12004).(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 8) y un incorrecto monitoreo de la activación del Producto en investigación.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 8 y 13).

Luego, se constató la falta de los registros de control de temperatura de conservación del producto en Investigación en el Centro CEMER (Los días 13, 21, 22 y 29 julio 2020 y 4 y 5 agosto 2020). (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 12).

Finalmente se verificó una incorrecta dispensación de la medicación asignada al sujeto Participante 003 (se asignó el Kit 6010056, se dispensó el kit 6010656).(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 8), así como también una incorrecta asignación del sujeto Participante 013 por randomizarlo de manera errónea.(Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 8).

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

Que como consecuencia de las infracciones detectadas, y considerando que se ha creado un riesgo a la seguridad de los sujetos, la DERM recomiendainstruir sumario al Patrocinador por incumplimiento a la normativa señalada precedentemente.

Que sin perjuicio de ello, y de conformidad con las facultades establecidas en los puntos 12.2, 12.3, 12.4 y 13 de la Sección D de la Disposición ANMAT N° 6677/10, la DERM indicó como acciones oficiales: a) la suscripción por parte del IP de una carta compromiso con esta ANMAT para su participación en futuros ensayos clínicos.

Que con posterioridad fueron notificados del Informe Final (ITF) IF-2021-24423248-APN-DERM#ANMAT el Patrocinador PPD Argentina S.A. conforme surge del IF -2021-25020131-DERM#ANMAT y el IP Dr. Miguel Ángel Bergna por IF-2021-25025356-DERM#ANMAT.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Coordinación de Sumarios han tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Instrúyase sumario a la firma PPD Argentina S.A.(CUIT 30708112034), en su calidad de

Patrocinador en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT DI-2019-1905-APN-ANMAT#MSYDS, con domicilio en la calle Maipú 1300, piso 15 Ciudad de Buenos Aires, por presunto incumplimiento a la Sección C puntos 2.3, 2.4, 2.5, 3.3, 3.5, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 13.7 y 13.8 de la Disposición ANMAT N° 6677/10, por los fundamentos de los hallazgos detallados en el considerando de la presente.

ARTICULO 2° - Establécese que la participación del Doctor Miguel Ángel BERGNA (CUIL 20-13483346-8) como investigador en futuros estudios clínicos estará supeditada a la suscripción de una carta compromiso cuyo contenido y alcance será determinado para cada caso por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese. Por Mesa de Entradas notifíquese al IP Dr. Miguel Ángel Bergna (CUIL 20-13483346-8), haciéndole entrega de la presente Disposición. Gírese a la Coordinación de Sumarios para la continuación del trámite.

EX-2021-00571778-APN-DERM#ANMAT

mm