



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3114

BUENOS AIRES, 18 JUN 2010

VISTO el Expediente N° 1-47-10037-09-7 y agregado 1-47-10334-09-2 del Registro de esta Administración Nacional ; y

CONSIDERANDO:

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM) comunica incumplimientos a las Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica (BP IC) –Disposición 5330/97 ANMAT- verificadas en el desarrollo de un ESTUDIO CLÍNICO autorizado por Disposición 6375/08 ANMAT titulado: “Efecto sobre parámetros clínicos y de laboratorio de la administración intravenosa de una solución compuesta por Lachesis Muta, selenio de sodio, cloruro de zinc y cloruro de magnesio sobre voluntarios sanos” Versión 1 del 1/3/08.

Que de las actuaciones surge que en el expediente n° 1-47-6840-08-4, por Disposición 6375/08 ANMAT (fs. 3/6) se autorizó a la firma WALNI S.A. como patrocinante y al doctor ERNESTO J.V. CRESCENTI como investigador principal para realizar un ESTUDIO CLÍNICO Fase I, en el centro Instituto de Inmuno- Oncología doctor ERNESTO J. V. CRESCENTI de la Ciudad de Buenos Aires.

Que conforme el informe final de la DEM de fs. 540/542 se señala que según consta a fs. 1/3 del expediente n° 1-47-10334-09-2, en fecha 24 de junio de



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

DISPOSICIÓN N°

3114

2009, se recibió una comunicación del doctor ERNESTO J.V. CRESCENTI sobre desviación del protocolo respecto a los voluntarios identificados como: 0011 AHG, 0012 HAM y 0013 MFM.

Que en fecha 1 y 6 /7/09, mediante una inspección, realizada en el centro mencionado, según el procedimiento respectivo, cuya acta se agrega a fs. 16/27 y documentación que en copia se agrega, se efectuaron diversas constataciones fácticas y realizaron observaciones al investigador principal (IP) presente y a la firma patrocinadora.

Que a fs. 105/124 constan las respuestas a las observaciones formuladas por la Inspección -DEM, las que son analizadas y evaluadas por esta última en su informe de fs. 512/538.

Que de acuerdo al referido informe de la DEM de fs. 512/538 y de fs. 540/542, los incumplimientos relevantes constatados respecto del IP son los siguientes: A la Disposición ANMAT 690/05 – Anexo II, punto 1 - Utilización de una versión del consentimiento informado no aprobada por el Comité de Docencia.

Que se verificó el incumplimiento a la Disposición ANMAT 5330/97 -Incumplimiento del compromiso asumido: Falta de contratación de un servicio de internación eventual ante la posibilidad de eventos adversos, solicitado en la inspección pre-aprobación como requisito para inicio del centro (consta copia del requerimiento a fs. 26).

Que si bien el IP documentó los esfuerzos al respecto, no informó a esta Administración la imposibilidad de concretar la solicitud en el contexto de un estudio



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

DISPOSICIÓN N°

3 1 1 4

de Fase I e imposibilitó la adopción de medidas complementarias.

Que se verificó el incumplimiento a la Disposición ANMAT 5330/97 Capitulo IX, Punto 4 - DE LA DOCUMENTACION GENERAL A SER PRESENTADA: Participación en actas del Comité de Docencia del Licenciado Pereyra, quien se desempeña como coordinador del estudio, siendo parte del equipo de investigación, y se verificó la discordancia entre los miembros realmente participantes de la evaluación del protocolo por parte del Comité y las actas y las notas de aprobaciones emitidas.

Que se verificó el incumplimiento a la Disposición ANMAT 5330/97 Capítulo IV A, puntos 1, 2 y 6 y Disposición ANMAT 690/05 Anexo III, Punto 2 - Verificación Registros original de Datos versus Modelo de Registro Clínico Individual: Estudios de laboratorio no atribuibles a los sujetos en estudio por cuanto: la numeración de los frascos de muestras no es serial, ni consecutiva sino que se repite en los diferentes grupos. Si bien la notificación de recepción por parte del laboratorio sería adecuada, avalando las fechas de recepción de cada muestra, el hecho de la numeración mencionado no permite individualizar en su totalidad las muestras, teniendo en cuenta que se trata de un estudio de Fase I y conforme la definición de documento fuente.

Que además la confidencialidad de los datos no se aplica en los informes de laboratorio, que deben ser atribuibles a los sujetos.

Que se verificó el incumplimiento a la Disposición ANMAT 5330/97 - Capitulo IV - DE LOS REQUISITOS DE LOS INVESTIGADORES y DE LOS PATROCINANTES -A -Punto 1: Falta de documentación que acredite la toma de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

3 1 1 4

conocimiento por parte del investigador de los resultados de laboratorio en tiempo y forma previo a las infusiones de medicación del estudio, en el contexto de un estudio de Fase I.

Que respecto de la mencionada norma se constató la falta de documentación del cumplimiento del protocolo en los puntos: 3 y 11 en cuanto al requisito de la administración de la medicación del estudio por parte del médico entrenado y el control de dos horas posteriores a la administración de la medicación del estudio.

Que si bien en sus explicaciones el IP aclara que dichos procedimientos fueron realizados según PON (procedimientos operativos normalizados), no obstante, en cuanto a la infusión, los mismos hacen referencia en su alcance a que la infusión estaría a cargo de enfermería y no del medico entrenado según lo indicado en el protocolo, lo que constituye un incumplimiento del mismo.

Que continúa el informe de la inspección señalando en cuanto a *la observación del sujeto luego de la infusión durante dos horas no fue registrado en el documento fuente (DF), independientemente de que esté establecido en un PON.*

Que asimismo, respecto de la mencionada norma, se verificó que no se hace referencia en el DF a la dieta, ni constan las condiciones de ayuno requeridas para la toma de muestra en los días que aplica.

Que se verificó que las extracciones solicitadas por el mismo en el grupo 3 debía realizarse según los puntos 11.4 y 11.5 en visita basal y en la Visita 1; mientras que la unificación en una visita de los requerimientos previos a la aplicación del producto debería haber generado una enmienda al protocolo que no se realizó.



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

DISPOSICIÓN N° 3114

Que asimismo, respecto de la mencionada norma, se observó la falta de cumplimiento del protocolo en la verificación del criterio de exclusión N° 6 que establece la necesidad de serología de hepatitis B, requisito que fue omitido en el diagrama de flujo de las visitas, en contradicción con la letra del protocolo.

Que se observó en el DF la falta de documentación adecuada del proceso de toma de Consentimiento Informado.

Que también se observó la utilización de un testigo común en muchos de los CI firmados por los sujetos incluidos en el estudio.

Que respecto de ello, en la respuesta del investigador no se acreditó claramente la condición exigida de imparcialidad de dicho testigo.

Que conforme lo referido en el informe de la DEM de fs. 540/542, los incumplimientos relevantes constatados respecto del patrocinador son los siguientes: a la Disposición ANMAT 5330/97 - Capitulo IV -DE LOS REQUISITOS DE LOS INVESTIGADORES y DE LOS PATROCINANTES – B, Punto 5: Delegación del plan de monitoreo, ante la ausencia de la monitorea principal, en la Dra. Bergoc (según copia que obra a fs 48 - Plan de Monitoreo, quien “será la encargada de realizar la visita”), profesional que es miembro del comité de docencia del centro (constancia a fs. 126) y participó en todas las aprobaciones del estudio.

Que la DEM observó que el monitoreo es una responsabilidad del patrocinador y que la mencionada profesional no puede ejercer funciones como parte de un comité evaluador y recibir la delegación de funciones del patrocinante.



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

DISPOSICIÓN N° 3114

Que se verificó que en los Informes de monitoreo, en la visita de Diciembre de 2008: consta "no site visit Schedule, monitoring of CRF" (visita no presencial); sin embargo se observan detalles de verificaciones que pueden realizarse solo en visitas presenciales.

Que si bien de acuerdo a la respuesta del patrocinante, la misma fue verificada por el coordinador del estudio -parte del equipo de investigación- en el informe no debió registrarse la información verificada por dicha persona, debido a que la tarea le compete exclusivamente al monitor de modo indelegable.

Que se verificó que el etiquetado no incluye la dosis del producto de investigación y su fórmula.

Que se observó falta de verificación de los requisitos establecidos por la ANMAT previo al inicio del estudio.

Que finalmente, en el informe de la DEM, se recomiendan las medidas de Iniciación de Acción Oficial (IAO) al IP (en los términos de la Disposición 690/05 ANMAT con sumario administrativo y firma de la carta de compromiso en futuros ensayos clínicos ; y IAO con sumario administrativo al patrocinante.

Que lo actuado por esta Administración Nacional se halla dentro de la competencia determinada por el art. 1° y 20 de la Ley de medicamentos N° 16.463 y a la Disposición ANMAT 5330/97 - CAPITULO V. DEL INCUMPLIMIENTO DE LA PRESENTE NORMATIVA y el art. 3° inc. a) y art. 4° y 8° incs. n) y o) del Decreto N° 1490/92.



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

DISPOSICIÓN Nº

3 1 1 4

Que conforme la Disposición ANMAT 5330/97 - TITULO II - OBLIGACIONES E INCUMPLIMIENTOS CAPITULO III: DE LA AUTORIZACION, SEGUIMIENTO Y CONTRALOR DEL ESTUDIO: "La autoridad de aplicación para la autorización, seguimiento y contralor de las investigaciones de Farmacología Clínica será esta Administración Nacional, la que evaluará la información presentada, controlará el cumplimiento de lo establecido en la presente Disposición durante el transcurso de la investigación y realizara un análisis de los resultados obtenidos".

Que la inspección se ha desarrollado en el marco legal de la Disposición ANMAT 690/05 - Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos, por el cual se regla el procedimiento de contralor, como así etapas posteriores a dicho acto.

Que dicha norma regula también cuestiones sustanciales de los sistemas de documentación y registro –como elementos contemplados por la Guía de Inspecciones- que deben contar los responsables en el centro al momento de la inspección consistente con los estándares de Buenas Prácticas Clínicas.

Que la Resolución MS 1490/2007 - Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos- establece: "5.6.1 El investigador debe conducir el estudio de acuerdo con el protocolo acordado con el patrocinador, la aprobación del CEI y lo dispuesto por la autoridad sanitaria competente y/o regulatoria".

Que las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos *procuran el resguardo de los sujetos de investigación, de la solidez científica y ética del estudio, establecer pautas que garanticen que los datos que surjan de las investigaciones puedan ser verificados y sean adecuadamente conservados,*



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

3 1 1 4

independientemente del lugar en donde se realice el estudio, para dar transparencia a la información y permitir que ésta esté disponible para la sociedad en general y la comunidad científica en particular.

Que según la Resolución MS 1490/2007 el Monitoreo comprende:

“El acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, Procedimientos Operativos Estándar (POEs), las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables” (Glosario).

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

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

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Establécese que la participación del doctor ERNESTO J.V. CRESCENTI 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 de Medicamentos de esta Administración en los términos de la Disposición ANMAT 690/05.



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

DISPOSICIÓN Nº

3 1 1 4

ARTICULO 2º.- Instrúyase sumario a la firma WALNI S.A. y al doctor ERNESTO J.V. CRESCENTI, por presunta contravención a la ley 16.463 y las Disposiciones ANMAT nros. 5730/97 y 690/05 por los incumplimientos verificados y motivado en las razones expuestas en el Considerando de la presente.

ARTICULO 3º.- Regístrese; notifíquese al Dr. ERNESTO J.V. CRESCENTI lo establecido en el art. 1º; gírese al Departamento de Sumarios de la Dirección de Asuntos Jurídicos a los fines del cumplimiento del art. 2º. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-10037-09-7 y agregado 1-47-10334-09-2.

DISPOSICION Nº 3 1 1 4

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