Dossier documental: ensayo BREAKWATER

Inspección de ANMAT al ensayo C4221015 de Pfizer en el Instituto Alexander Fleming (centro 1319) y documentos del ensayo C3671008 para comparación

> Los documentos están ordenados por etapa del procedimiento y, dentro de cada etapa, cronológicamente. Las páginas indicadas corresponden a este PDF; cada fila del índice es un enlace al documento. Se tacharon los números de DNI y de CUIT/CUIL que figuraban en los documentos; el resto del contenido no fue modificado.

I. Ensayo BREAKWATER (C4221015) — Instituto Alexander Fleming, centro 1319

A. Antecedente previo a la inspección

1. Actualización de Pfizer sobre la suspensión del reclutamiento pp. 3–16
Informe de desvío, medidas correctivas, formularios pendientes y reentrenamientos del centro 1319.
7 jul. 2023 · RE-2023-79920173

B. La inspección

2. Orden de Inspección y nota de seguridad pp. 17–22
Orden emitida por ANMAT, comisión inspectora e información general del procedimiento.
27 sep. 2023 · IF-2024-21222184

3. Plan de Inspección pp. 23–26
Motivo de la inspección, antecedentes del investigador y documentación a evaluar.
30 sep. 2023 · IF-2023-116166304

4. Acta de Inspección pp. 27–40
Observaciones de los inspectores durante las visitas al centro.
oct.–nov. 2023 · IF-2024-21221605

5. Documentación de la inspección p. 41
Hoja de archivos embebidos: declaración jurada, delegación de funciones, mails, visitas de monitoreo y lista de participantes.
2024 · IF-2024-21227266

C. Documentación presentada por Pfizer para la inspección

6. Resumen del estado del sujeto cegado pp. 42–44
Participantes del centro 1319 por código: selección, randomización, fallos de selección e interrupciones.
2023 · RE-2023-112607901

7. Reportes de seguridad (RAMSI) y datos del investigador pp. 45–52
Comunicación de la Unidad de Seguridad de Pfizer, formulario CIOMS de sepsis abdominal y datos de contacto.
2023 · RE-2023-112621587

8. Documentación complementaria del ensayo pp. 53–110
Formularios EFCA 5.2, cartas de cambios administrativos del protocolo, RAMSI y comunicaciones de Pfizer.
2023 · RE-2023-112620437

D. Respuestas al Acta de Inspección

9. Respuestas del investigador y de Pfizer, con documentación respaldatoria pp. 111–198
Informes de monitoreo, cartas de seguimiento, correos y registros de temperatura (TempTale).
28 nov. 2023 · RE-2023-143044680

E. Informe Técnico Final y cierre del expediente

10. Informe Técnico Final (19 hallazgos) y nota de comunicación pp. 199–237
Evaluación de la inspección, cuadros de seguridad, hallazgos e Indicación de Acción Oficial.
14 ago. 2024 · IF-2024-86075039

11. Respuesta de Pfizer a la Indicación de Acción Oficial pp. 238–244
Contestación del patrocinador, incluido el criterio de análisis estadístico.
24 sep. 2024 · RE-2024-103909184

12. Toma de conocimiento de la respuesta pp. 245–246
ANMAT notifica a Pfizer que tomó conocimiento de la respuesta a la IAO.
28 nov. 2024 · IF-2024-130848445

13. Pase electrónico del expediente pp. 247–248
Detalle de los expedientes fusionados y sugerencia de pase a guarda temporal.
2024 · PV-2024-134809097

14. Pase a guarda temporal pp. 249–250
Informe de pase del expediente de la inspección.

2024 · IF-2024-140106500

15. Carátula: desvinculación de tramitación conjunta p. 251
Providencia de desvinculación.
ene. 2025 · PV-2025-01554082

16. Pase electrónico: «Archívese» p. 252
Providencia que dispone el archivo.
6 ene. 2025 · PV-2025-01554096

II. Comparación: ensayo C3671008 de Pfizer — Hospital Italiano de Rosario

17. Informe Técnico Final pp. 253–301
Inspección con 32 hallazgos y recomendación de sumario.
2021 · IF-2021-121937877

18. Disposición que ordena el sumario pp. 302–305
Instrucción de sumario sanitario a Pfizer y al investigador principal.
2023 · DI-2023-11009

19. Informe final de la Coordinación de Sumarios pp. 306–317
Análisis de descargos y conclusión sobre la responsabilidad de los sumariados.
2025 · IF-2025-91030385

20. Providencia: determinación de las multas p. 318
Monto de las multas para Pfizer y el investigador.
2025 · PV-2025-93642467

21. Disposición de sanción pp. 319–329
Multa a Pfizer S.R.L. y al investigador principal.
11 sep. 2025 · DI-2025-6789

Buenos Aires, 07 de Julio 2023

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y GESTIÓN DEL REGISTRO DE MEDICAMENTOS
Departamento de Ensayos Clínicos
ANMAT
S / D

Ref.: Para adjuntar al Informe de Desvío
Expte. EX-2023-25781183- -APN-DERM#ANMAT

Título y fase del estudio: ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E, Protocolo C4221015.

Nº Disposición o nota de autorización del centro: **DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS.**

Referencia:
Actualización de la comunicación sobre suspensión de reclutamiento en el centro 1319, mediante informe de desvío notificado el día 09-Mar-2023 bajo el expediente: EX-2023-25781183- -APN-DERM#ANMAT.

Nombre del investigador Principal: Juan Manuel Ramon O´Connor
Nombre del centro: Instituto Médico Especializado Alexander Fleming

Detalle de hallazgos de la Visita de Monitoreo / Visita de Supervisión del 27 y 28-Marzo-2023:

Base de Datos (InForm):
- Discrepancias: cerca de 30 queries el segundo día de visita. Monitora trabajó con SubInv Dr. Martin Angel para contestar cada query.
Actualización 07-Jul-23: tenemos 5 que han estado abiertas por más de 30 días, y un total de 20.

- Ingreso de Datos: Todos los pacientes enrolados fueron ingresados a InForm. 4 visitas pendientes de ser ingresadas (13191008 W12 fecha 22Feb23 y C2D15 fecha 23Mar23, y 13191009 W6 fecha 10Feb y C3D1 fecha 09Mar23).
Actualización 07-Jul-23: Todos los pacientes enrolados fueron ingresados se encuentran ahora presentes en InForm. Hay 109 CRFs pendientes por ser ingresadas. De estas, 70 pendientes por más de 90 días; 26 por más de 200 días y 3 por más de 300 días.

- Firma electrónica de los pacientes en InForm por parte del PI: Actualización 07-Jul-23: Pendiente desde diciembre 2022.

- Visitas/CRFs pendientes: De 14 CRFs pendientes se bajó a 7 pendientes en abril. Actualización 07-Jul-23 se cuenta con 11 visitas pendientes (5 sobre 100 días y 1 sobre 200 días). Todos los CRFs de Fallas de Screening fueron ingresados.

- Cuenta de SubInv Dr. Pfluger: SubInv no ha podido obtener su cuenta. Actualización 07-Jul-23: La cuenta fue otorgada, se resolvió la discrepancia en la dirección de email registrada por la Dra. Pfluger.

Discrepancias de Laboratorio Central PPD Lab: De 26 queries pendientes en febrero, al 04-Abril-2023 se encuentraban 10 queries abiertos. Actualización 07-Jul-23 se cuenta con 12 queries abiertos (1 abierta en diciembre 2022, 2 de Marzo 2023, 2 de Abril 2023 y 7 de Junio 2023).

Discrepancias de Calyx (Sistema de Imágenes): En abril 2023 no se encontraban pendientes, actualización al 07-Jul-23 se cuenta con 2 pendientes por menos de 30 días.

Discrepancias de sistema de reporte de Eventos Adversos Serios (PSSA): El segundo día de la visita de monitoreo se respondieron 8 de los SAE queries que se encontraban abiertos. Al 04-Abr-2023 se encuentran 11 SAE queries abiertos. Actualización al 07-Jul-23 se encuentran 2 SAE queries abiertos.

Ficha Clínica/Documento Fuente:

- El proceso de archivo de los documentos fuentes se mantiene como fue encontrado en las visitas de monitoreo anteriores.

Actualización 07-Jul-23: la forma de archivo que tiene el centro no es eficiente para tener un buen control de los procedimientos que se le hacen al paciente y los reportes que deben archivar luego de cada visita, tampoco ayuda al momento del monitoreo. No aceptan cambios ni sugerencias al respecto.

- Archivador con documentos fuente del paciente con el mayor número de visitas realizadas, se encontró que los reportes de Laboratorio Central no estaban archivados. Según el personal estaban archivados en otra carpeta, la cual fue pedida en varias ocasiones, pero nunca fue hecha disponible. Las Requisition Forms si estaban disponibles.

Actualización 07-Jul-23: los reportes de Lab central fueron entregados para monitoreo durante la última visita al centro.

- Paciente 13191008, los reportes de Laboratorio Central estaban archivados para algunas visitas y se encontraban revisados y firmados, pero sin fechar. El reporte de visita C1D1 fue generado el 13-Dic-2022, C1D15 el 27-Dic-2022 y C2D1 el 30-Dic-2022, pero en la ficha clínica no hay mención de evaluación cerca de esas fechas.

Actualización 07-Jul-23: los investigadores evalúan los resultados del Lab local y evolucionan esa evaluación en la HC, cuando llega el central sólo lo firman, no ponen fecha, ya que han explicado que no lo consideran necesario.

- La hora de toma de muestra para las pruebas de PK no se encuentra registrada en la ficha clínica. Según el personal, no se registra ya que el Requisition Form no tiene un campo para ese dato. La hora de toma de muestra puede ser obtenida de la documentación del laboratorio local, pero no se encontraba disponible para monitorear ya que no fue pedida con antelación al laboratorio local.

Actualización 07-Jul-23: según información del personal del centro se ha comenzado a registrar el horario en la requisitoria, lo que aún no ha sido monitoreado y será revisado en la próxima visita.

- La documentación en la ficha clínica no mantiene una relación temporal con los procedimientos – se encuentra la visita de screening que termina con “PEF enviado para evaluación”, y luego se registra la visita C1D1. No se registra el día que el paciente fue randomizado, la rama, el tratamiento o la dosis; esa información está disponible, pero separada en el IP Preparation Forms, que está archivada por separado de la ficha clínica.

Actualización 07-Jul-23: esto ha sido discutido con los investigadores, y no aceptan las sugerencias entregadas sobre la redacción de las HC.

- Criterios de Inclusión que requieren confirmación diagnóstica, no se menciona su evaluación o confirmación. No se menciona o describe como se cumplen (fecha o test con la que se evalúa cumplimiento).
Actualización 07-Jul-23: esto ha sido discutido con los investigadores, y no aceptan las sugerencias entregadas sobre la redacción de las HC.

- Procedimientos: no se registran de manera contemporánea, sino que se mencionan cuando se tienen los resultados.
Actualización 07-Jul-23: esto ha sido discutido con los investigadores, y no aceptan las sugerencias entregadas sobre la redacción de las HC.

- Diarios de Paciente: no se encuentran archivados en la ficha clínica, como fue pedido en visitas anteriores.
Actualización 07-Jul-23: en la última visita de monitoreo estuvieron disponibles para su revisión.

Re-Consentimiento con nueva Versión 5.6.5: La Monitora revisó los re-consentimientos con la V5.6.5 de los pacientes 13191008 y 13191009 – ambos pacientes fueron re-consentidos por el SubInv. Dr. Weisberg, y se encontró lo siguiente:
- La descripción del proceso de consentimiento es breve y no completamente correcta, ya que no se mencionan los cambios al documento ni la razón de la nueva versión.
- La versión del ICD registrada es incorrecta.
Cabe notar que, se revisó el proceso de consentimiento realizado por la SubInv. Dra. Pfluger y se ve mejora, ya que la descripción es correcta y más detallada.
Actualización 07-Jul-23: el Dr. Weisbert agregó la información faltante en notas aclaratorias en la HC.

Manejo de los Tiempos del Estudio: El centro ha tenido dificultades para manejar los tiempos de screening. Los pacientes 1004, 1005, 1006 y 1007 fueron Falla de Screening al no tener todos los resultados de pruebas de laboratorio dentro del periodo establecido por protocolo. De estos 4 pacientes, 2 fueron randomizados como re-screenings.
Actualización 07-Jul-23: El ingreso de datos y la resolución de discrepancias no están dentro de los tiempos por protocolo. Con respecto al % de ingreso de datos dentro de 10 días:
- Enero 2023: 12.18%
- Febrero 2023: 24.22%
- Marzo 2023: 21.96%
- Abril 2023: 27.59%
- Mayo 2023: 14.59%
- Junio 2023: 18.19%

Farmacia: Monitora realizó contabilidad de Droga de Estudio, y la encontró correcta.
Actualización 07-Jul-23: este aspecto del estudio continua correcto, no hay hallazgos de farmacia.

Entrenamientos en Firecrest (Sistema del Patrocinador): Personal del centro no considera que el sistema del Patrocinador sea eficiente por lo que piden que la Monitora los entrene en las visitas de monitoreo, a pesar de que se ha explicado que el sistema formal es Firecrest.

Estado de los entrenamientos pendientes al 07-Jul-23:

Nombre completo	Nombre del entrenamiento	Estado
Martinez, Ivan Gonzalo	Entrenamiento al centro de estudio en Responsabilidades de notificación de Eventos Adversos Serios (V7: Feb 2023)	Completo
Martinez, Ivan Gonzalo	C4221015 Descripción General de la Enmienda 4 al Protocolo, fechada 28 Febrero 2022	Completo
Martinez, Ivan Gonzalo	C4221015 Descripción General de la Enmienda 5 al Protocolo, fechada 20 Diciembre 2022	Completo
Perez, Daiana	Entrenamiento al centro de estudio en Responsabilidades de notificación de Eventos Adversos Serios (V7: Feb 2023)	No comenzado
Perez, Daiana	C4221015 Descripción General de la Enmienda 4 al Protocolo, fechada 28 Febrero 2022	En progreso
Retamuza, María Paula	C4221015 Descripción General de la Enmienda 5 al Protocolo, fechada 20 Diciembre 2022	Completo
Waisberg, Federico Daniel	C4221015 Descripción General de la Enmienda 5 al Protocolo, fechada 20 Diciembre 2022	Completo
Dr. O´Connor, Juan Manuel	C4221015 Descripción General de la Enmienda 5 al Protocolo, fechada 20 Diciembre 2022	Completo
Ms. Pfluger, Yanina	C4221015 Descripción General de la Enmienda 5 al Protocolo, fechada 20 Diciembre 2022	Completo

Re-Entrenamientos pendientes: Re-entrenamiento en criterios de INCL/EXCL no fue realizado hasta el momento de la visita de monitoreo, y no se realizó durante la misma debido a que, el tiempo, se usó para contestar discrepancias. También queda pendiente re-entrenar en el Proceso de Consentimiento, documentación de toma de muestra y hora, y mantenimiento de los documentos y logs del estudio.
Actualización 07-Jul-23: Pendiente por realizar re-entrenamiento para centralizar actividades en la resolución de asuntos pendientes y queries de sistemas.

Documentos del Estudio (Investigator Site File):
- No se encuentra organizado, y con documentos faltantes.
Actualización 07-Jul-23: no se ve progreso.

- Fichas clínicas con hojas sueltas y sin número de página.
Actualización al 07-Jul-23: se ha visto una leve mejoría.

- Logs de estudio con información hasta el paciente 1009, faltan 3 pacientes por ser listados ya que hay 12 pacientes enrolados.
Actualización 07-Jul-23: Log fue completado durante la última visita de monitoreo (17-May-23).

Progreso del Centro al 07-Jul-23:
En general, se encuentra progreso y mejora en la resolución de discrepancias en los diferentes sistemas del Patrocinador.
- Ingreso de Datos: Todos los pacientes enrolados fueron ingresados a InForm.
- Visitas/CRFs pendientes: De 14 CRFs pendientes, actualmente hay 7 pendientes. Todos los CRFs de las Fallas de Screening fueron ingresadas.

Discrepancias de Calyx (Sistema de Imágenes): Todas resueltas.
- Con respecto a la disponibilidad de las fichas clínicas, esto ha mejorado ya que se encuentran disponibles para la Monitora a su llegada.
- Farmacia: La Monitora realizó contabilidad de Droga de Estudio, y la encontró correcta.

Actualización de la información sobre los desvíos informados:

Desvíos mayores y desvíos menores reiterados	**Ninguno**
Código de participante	**Descripción**
13191001	Fecha de detección del desvío: 26-Dic-2022 Desvío Mayor Descripción: Nuevo ICF (11Jul22 V5.5.5) no firmado por el paciente en la siguiente visita luego de que el ICF estuviera disponible. Fecha de Inicio del Desvío: 28-Nov-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Dec-2022. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con el PI en la Visita de Monitoreo del 26-Dic-2022, y se identificó que la causa fue que, una nueva Coordinadora no estaba al tanto del correcto proceso de re-consentimiento. Se indicó re-entrenar a dicha Coordinadora. Paciente firmó el ICF en la siguiente visita. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Se completó el re-entrenamiento a la Coordinadora. Paciente firmó el ICF en la siguiente visita. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol, completando los entrenamientos disponibles y proveídos por el Patrocinador, sabiendo que pueden recurrir a la Monitora por ayuda. *Actualización 27-Mar-2023*: La Monitora revisó los re-consentimientos con la V5.6.5 de los pacientes 13191008 y 13191009 – ambos pacientes fueron re-consentidos por el SubInv Dr. Weisberg, y se encontró lo siguiente: - La descripción del proceso de consentimiento es breve y no completamente correcta, ya que no se mencionan los cambios al documento ni la razón de la nueva versión. - La versión del ICD registrada es incorrecta. Cabe notar que se revisó el proceso de consentimiento realizado por la SubInv Dra. Pfluger y se ve mejora, ya que la descripción es correcta y más detallada. *Actualización 07-Jul-23:* No se han encontrado nuevos desvíos de Consentimiento Informado.
13191001	Fecha de detección del desvío: 26-Dic-2022 Desvío Menor Reiterado

	Descripción: No se cumplió con ALCOA; Imágenes no documentadas o archivadas con el documento fuente; sin ingreso de datos; Reportes de Laboratorio Central sin firma ni fecha de evaluación. Fecha de Inicio del Desvío: 18-Aug-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 26-Dec-2022. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: Monitora pide que se archiven las imágenes, e ingresar aclaraciones en el documento fuente. Firmar y fechar reportes de laboratorio. Desviaciones fueron discutidas con PI y SubInv., y se re-entrenó en la importancia de documentar todos los procedimientos de manera contemporánea. Medidas correctivas implementadas por el investigador: SubInv. confirmó que los reportes de laboratorio si habían sido evaluados para confirmar seguridad del paciente antes de administración de la droga, y que las imágenes también se evaluaron apenas obtenidas. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente según su rol. Seguimiento cercano a la documentación de procedimientos en cada visita de monitoreo. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Imprimir reportes finales de laboratorio; fechar y firmar; mismo proceso con las imágenes. *Actualización 27-Mar-2023:* - El proceso de archivo de los documentos fuentes se mantiene como fue encontrado en las visitas de monitoreo anteriores. - Archivador con documentos fuente del paciente con el mayor número de visitas realizadas, se encontró que los reportes de laboratorio Central no estaban archivados. Según el personal estaban archivados en otra carpeta, la cual fue pedida en varias ocasiones, pero nunca fue hecha disponible. Las Requisition Forms estaban disponibles. - Paciente 13191008, los reportes de laboratorio Central estaban archivados para algunas visitas y se encontraban revisados y firmados, pero sin fechar. El reporte de visita C1D1 fue generado el 13-Dic-2022, C1D15 el 27-Dic-2022 y C2D1 el 30-Dic-2022, pero en la ficha clínica no hay mención de evaluación cerca de esas fechas. - La hora de toma de muestra para las pruebas de PK no se encuentra registrada en la ficha clínica. Según el personal, no se registra ya que el Requisition Form no tiene un campo para ese dato. La hora de toma de muestra puede ser obtenida de la documentación del Laboratorio Local, pero no se encontraba disponible para monitorear ya que no fue pedida con antelación al mismo. - La documentación en la ficha clínica es inconexa – se encuentra visita de screening que termina con “PEF enviado para evaluación”, y luego se registra visita C1D1. No se registra el día que el paciente es randomizado, la rama, el tratamiento o la dosis; esa información se encuentra disponible, pero separada en el IP Preparation Forms, que está archivada por separado de la ficha clínica.

	- Con respecto a la disponibilidad de las fichas clínicas, ha mejorado ya que se encuentran disponibles para la Monitora a su llegada. - Criterios de Inclusión que requieren confirmación diagnóstica no se menciona su evaluación o confirmación. No se menciona o describe como se cumplen (fecha o test con la que se evalúa cumplimiento). - Procedimientos: no se registran de manera contemporánea, sino que se mencionan cuando se tienen los resultados. - Diarios de Paciente: no se encuentran archivados en la ficha clínica, como fue pedido en visitas anteriores. *Actualización 07-Jul-2023:* - El proceso de archivo de los documentos fuentes se mantiene como fue encontrado en las visitas de monitoreo anteriores. - Se encontró que los reportes de Laboratorio Central están disponibles para monitoreo. - Paciente 13191008, los investigadores evalúan los resultados del Lab local y evolucionan esa evaluación en la HC, cuando llega el central sólo lo firman, no ponen fecha, ya que han explicado que no lo consideran necesario. - Según información del personal del centro se ha comenzado a registrar el horario de toma de muestra de PK en la requisitoria, lo que aún no ha sido monitoreado y será revisado en la próxima visita (17Jul23). - La documentación en la ficha clínica es inconexa: esto ha sido discutido con los investigadores, y no aceptan las sugerencias entregadas sobre la redacción de las HC. - Las fichas clínicas se encuentran disponibles para la Monitora. - Criterios de Inclusión que requieren confirmación diagnóstica no se menciona su evaluación o confirmación. No se menciona o describe como se cumplen (fecha o test con la que se evalúa cumplimiento): esto ha sido discutido con los investigadores, y no aceptan las sugerencias entregadas sobre la redacción de las HC. - Procedimientos: no se registran de manera contemporánea, sino que se mencionan cuando se tienen los resultados: esto ha sido discutido con los investigadores, y no aceptan las sugerencias entregadas sobre la redacción de las HC. - Diarios de Paciente: se encuentran disponibles para revisión de Monitora.
13191002	Fecha de detección del desvío: 26-Dic-2022 Desvío Mayor Descripción: Nuevo ICF (11Jul22 V5.5.5) no firmado por el paciente en la siguiente visita luego de que el ICF estuviera disponible. Fecha de Inicio del Desvío: 29-Nov-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Dec-2022. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con el PI en la Visita de Monitoreo del 26-Dic-2022, y se identificó que la causa fue que, una nueva Coordinadora no estaba al tanto del correcto proceso de re-consentimiento. Se indicó re-entrenar a dicha Coordinadora. Paciente firmó el ICF en la siguiente visita.

	Medidas correctivas implementadas por el investigador: Se completó el re-entrenamiento a la Coordinadora. Paciente firmó el ICF en la siguiente visita. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol. *Actualización 27-Mar-2023*: La Monitora revisó los re-consentimientos con la V5.6.5 de los pacientes 13191008 y 13191009 – ambos pacientes fueron re-consentidos por el SubInv Dr. Weisberg, y se encontró lo siguiente: - La descripción del proceso de consentimiento es breve y no completamente correcto, ya que no se mencionan los cambios al documento ni la razón de la nueva versión. - La versión del ICD registrada es incorrecta. Cabe notar que se revisó el proceso de consentimiento realizado por la SubInv Dra. Pfluger y se ve mejora, ya que la descripción es correcta y más detallada. *Actualización 07-Jul-23:* No se han encontrado nuevos desvíos de Consentimiento Informado.
13191002	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: Paciente no cumple con criterio de Inclusión 11, pero fue randomizado. Documento Fuente confirma que paciente recibió tratamiento adyuvante, pero no menciona que el paciente tenía evidencia de recurrencia de la enfermedad durante o dentro de 6 meses de la última dosis. Esta información fue completada en el Pfizer Eligibility Form y aprobado por el Patrocinador para ser randomizado el 27Sep22. Fecha de inicio del desvío: 27-Sep-2022 Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 02-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con la SubInv (PI estaba de vacaciones). Personal del centro re-entrenado en revisión de criterios de elegibilidad. Medidas correctivas implementadas por el investigador: SubInv. evaluó la condición del paciente y refirió y confirmó que no se encuentran riesgos a la salud y seguridad del paciente. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente según su rol pare desempeñar sus funciones. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Re-entrenamiento del personal. Llenado del Elegibility Form realizado por SubInv. *Actualización 27-Mar-2023*: Debido a la suspensión de enrolamiento, no hay nuevos pacientes randomizados. *Actualización 07-Jul-2023*:

	Debido a la suspensión de enrolamiento, no hay nuevos pacientes randomizados.
13191007	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: En el proceso de consentimiento (ICF 11Jul22, V5.5.5) datos necesarios según BPC, reglas de ANMAT (como nombre del protocolo, si una copia se entregó), no fueron documentadas en el proceso de consentimiento. Fecha de inicio del desvío: 28-Nov-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con la SubInv nuevamente, ya que un re-entrenamiento en proceso de consentimiento ya había ocurrido en la visita de monitoreo anterior. Se pidió corregir y completar la documentación de como ocurrió el proceso de consentimiento. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Revisión del proceso de consentimiento y su documentación por parte de quien lo realiza. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente según su rol pare desempeñar sus funciones. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol, completando los entrenamientos disponibles y provistos por el Patrocinador, sabiendo que pueden recurrir a la Monitora por ayuda. *Actualización 27-Mar-2023*: La Monitora revisó los re-consentimientos con la V5.6.5 de los pacientes 13191008 y 13191009 – ambos pacientes fueron re-consentidos por el SubInv. Dr. Weisberg, y se encontró lo siguiente: - La descripción del proceso de consentimiento es breve y no completamente correcta, ya que no se mencionan los cambios al documento ni la razón de la nueva versión. - La versión del ICD registrada es incorrecta. Cabe notar que se revisó el proceso de consentimiento realizado por la SubInv Dra. Pfluger y se ven mejoras, ya que la descripción es correcta y más detallada. *Actualización 07-Jul-23:* No se han encontrado nuevos desvíos de Consentimiento Informado**.**
13191008	Fecha de detección del desvío: 15-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: Evento Adverso Serio Hospitalización Programada del 09Feb23 no reportado dentro de las 24 horas desde toma de conocimiento. La fecha de toma de conocimiento no se encuentra. Fecha de inicio del desvío: 09-Feb-2023 Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 09-Feb-2023.

	Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora revisó el proceso de reporte de EAS, y el personal tuvo problemas para notificarlo usando el sistema del Patrocinador PSSA, y había datos faltantes como fecha de toma de conocimiento. Se hará un nuevo re-entrenamiento. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Revisión de materiales de reporte de EAS, y uso del sistema de reporte de EAS del Patrocinador (PSSA). Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente según su rol pare desempeñar sus funciones. SubInv. con acceso a PSSA para evitar reportes de EAS retrasados. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol, completando los entrenamientos disponibles y provistos por el Patrocinador, sabiendo que pueden recurrir a la Monitora por ayuda. Tener más de 1 SubInv. con acceso al PSSA. *Actualización 27-Mar-2023*: No se encontraron nuevos Eventos Adversos Serios en la Visita de Monitoreo del 27-Mar-2023. *Actualización 07-Jul-23:* No hay nuevos Eventos Adversos Serios reportados en más de 24 horas.
13191009	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: En el proceso de consentimiento (ICF 11Jul22, V5.5.5) datos necesarios según BPC, reglas de ANMAT (como nombre del protocolo; si una copia se entregó), no fueron documentadas en el proceso de consentimiento. Fecha de inicio del desvío: 16-Dic-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con la SubInv. nuevamente, ya que un re-entrenamiento en proceso de consentimiento ya había ocurrido en la visita de monitoreo anterior. Se pidió corregir y completar la documentación de como ocurrió el proceso de consentimiento. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Revisión del proceso de consentimiento y su documentación por parte de quien lo realiza. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente según su rol pare desempeñar sus funciones. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol, completando los entrenamientos disponibles y provistos por el Patrocinador, sabiendo que pueden recurrir a la Monitora por ayuda.

	Actualización 27-Mar-2023: La Monitora revisó los re-consentimientos con la V5.6.5 de los pacientes 13191008 y 13191009 – ambos pacientes fueron re-consentidos por el SubInv. Dr. Weisberg, y se encontró lo siguiente: - La descripción del proceso de consentimiento es breve y no completamente correcto, ya que no se mencionan los cambios al documento ni la razón de la nueva versión. - La versión del ICD registrada es incorrecta. Cabe notar que se revisó el proceso de consentimiento realizado por la SubInv. Dra. Pfluger y se ven mejoras, ya que la descripción es correcta y más detallada. *Actualización 07-Jul-23:* No se han encontrado nuevos desvíos de Consentimiento Informado.
13191010	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: Evento Adverso Serio Dolor abdominal no reportado dentro de las 24 horas desde toma de conocimiento. El EAS fue descrito en la ficha clínica, pero no reportado al Patrocinador. Paciente retiró consentimiento. Fecha de inicio del desvío: 10-Ene-2023. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 09-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con la SubInv. (PI estaba de vacaciones). Personal del centro tendrá un re-entrenamiento en reportes de EAS en próxima Visita de Monitoreo, además de re-entrenamiento realizado telefónicamente en el uso del sistema de reporte de EAS. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Revisión de materiales de reporte de EAS, y uso del sistema de reporte de EAS del Patrocinador (PSSA). Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente según su rol pare desempeñar sus funciones. SubInv con acceso a PSSA para evitar reportes de EAS retrasados. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol, completando los entrenamientos disponibles y provistos por el Patrocinador, sabiendo que pueden recurrir a la Monitora por ayuda. Tener más de 1 SubInv con acceso al PSSA. *Actualización 27-Mar-2023*: No se encontraron nuevos Eventos Adversos Serios en la Visita de Monitoreo del 27-Mar-2023. *Actualización 07-Jul-23:* No hay nuevos Eventos Adversos Serios reportados en más de 24 horas.
13191012	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío Mayor.

	Descripción: SubInv que firmó el ICF (11Jul22, V5.5.5) no es el mismo SubInv que documentó el proceso, y no hay mención de esta discrepancia en el documento fuente, Fecha de Inicio del Desvío: 16-Dec-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora a discutir este hallazgo con el PI en la siguiente Visita de Monitoreo, planificada para el 27Mar23. Información entregada al PI en la Carta de Seguimiento enviada el 15Feb23. Se pide re-entrenar a los SubInv en el proceso de consentimiento. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Se completará el re-entrenamiento a los SubInv en el proceso de consentimiento y su correcta documentación. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente según su rol. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol, completando los entrenamientos disponibles y provistos por el Patrocinador, sabiendo que pueden recurrir a la Monitora por ayuda. *Actualización 27-Mar-2023*: La Monitora revisó los re-consentimientos con la V5.6.5 de los pacientes 13191008 y 13191009 – ambos pacientes fueron re-consentidos por el SubInv. Dr. Weisberg, y se encontró lo siguiente: - La descripción del proceso de consentimiento es breve y no completamente corrects, ya que no se mencionan los cambios al documento ni la razón de la nueva versión. - La versión del ICD registrada es incorrecta. Cabe notar que se revisó el proceso de consentimiento realizado por la SubInv. Dra. Pfluger y se ven mejoras, ya que la descripción es correcta y más detallada. *Actualización 07-Jul-23:* No se han encontrado nuevos desvíos de Consentimiento Informado.

Comunicación a ANMAT sobre decisión final

Según la evaluación realizada por el Equipo Clínico de Pfizer, basada en la información obtenida de la visita de monitoreo del 17 y 18-May-2023 (conducida por la Monitora del estudio y la Representante de Pfizer), y por la información obtenida durante los subsecuentes contactos con el centro de estudio en cuanto a las acciones tomadas, se sugiere la **reapertura del enrolamiento.**

Se adjunta evidencia de evaluación realizada por el Equipo Clínico de Pfizer que respalda la decisión final, por parte del Patrocinador sobre el reinicio del enrolamiento.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Presentación ciudadana

Número:

Referencia: Adjunto con la información correspondiente

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Ministerio de Salud de la Nación
A.N.M.A.T.

ORDEN DE INSPECCIÓN

Orden de Inspección Nro.:
Código electrónico:
Fecha de Emisión: 27 de Septiembre 2023
Validez de la Orden de Inspección: 15 días.
Dirección Responsable: INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
Inv. Principal/Centro Investigador/Patrocinador: Dr. Juan Manuel Ramón O`Connor / Instituto Médico Especializado Alexander Fleming / PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA
Dirección: Crámer 1180- C.A.B.A. - Argentina
Provincia en la que se realizará la inspección: C.A.B.A.
Rubro: ENSAYOS CLINICOS
Objetivo y Criterio: BUENAS PRACTICAS CLINICAS, PROGRAMADA
Expediente GDE N°: EX-2023- 111318103 -APN-DERM#ANMAT
Marco Legal General: Disposición ANMAT 6677/10
Comisión integrada por:
Manuel Eduardo Rey Funes- Inspector
Korin, Hernan- Inspector

El presente documento es la Orden de Inspección emitida por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).
Conforme a la legislación vigente este documento electrónico firmado digitalmente es un instrumento informatizado, su validación se efectúa a través de la página Web de la ANMAT, www.argentina.gob.ar/anmat.

Escaneado con CamScanner

Ministerio de Salud de la Nación
A.N.M.A.T.

INFORMACIÓN GENERAL DEL PROCEDIMIENTO

Fecha de inspección: 4, 8, 11, 18 y 23 de octubre, 1 de noviembre 2023
Representa al inspeccionado el/la Sr. /a ó Dr. /a: [redacted]
Domicilio real o legal: Av. Cramer 1180, CABA
Teléfono [redacted]
Documento (DNI, CI, LE, LC): DNI: [redacted]
El /la mismo/a dice ser [redacted] **y conocer los datos del inspeccionado denunciados precedentemente.**

Los inspectores proceden a cumplir con la orden de inspección detallando los hallazgos constatados en el ACTA y adjuntando a la misma la documentación según corresponda, identificada como ANEXOS debiendo estar firmados por el inspeccionado. El acta debe ser firmada por todas las personas intervinientes (inspectores e inspeccionado).

[redacted]
ANMAT

[redacted]
Pfizer

[redacted]
(PJ)

[redacted]
Inspección ANMAT

Escaneado con CamScanner

MF Copy of: 757 01|C4221015|15-Mar-2023 | Active | 18-Oct-2023 11 44 21 AM|ARGENTINA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Informe firma conjunta

Número: IF-2023-28729074-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 15 de Marzo de 2023

Referencia: Creacion de documento, peticion desde Expediente Electrónico EX-2023-25781183- -APN-DERM#ANMAT

Se remiten los presentes actuados a fin de notificarle al recurrente que esta Dirección ha tomado conocimiento de las respuestas efectuadas al desvio ocurrido en el centro del Dr. O´Connor.

Dado que como respuesta a la observación 4 se ha informado que *"Continúa suspendido el enrolamiento en el centro N°1319 Instituto Médico Especializado Alexander Fleming, IP: Dr. Juan Manuel O´Connor. El día 27-Mar-2023 se realizará una nueva visita de monitoreo y supervisión, con el fin de evaluar si cumple con los requisitos para continuar con la etapa de enrolamiento."* se indica al patrocinante que deberá comunicar la decisión final luego antes de ejecutar la misma. Asimismo, se deberá adjuntar documentación que respalde la decisión tomada.

Cumplido, vuelva.

Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos

INAME

Buenos Aires, 14 de marzo de 2023

ES COPIA FIEL

18OCT23

Escaneado con CamScanner

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2023-114803793-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Septiembre de 2023

Referencia: O´Connor - Orden de Inspección

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.27 16:31:37 -03:00

Nelida Agustina Bisio
Directora
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.27 16:31:38 -03:00

Escaneado con CamScanner

ETMF Copy of: 757.01|C4221015|15-Mar-2023 | Active | 18-Oct-2023 11:44:21 AM|ARGENTINA

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.14 14:05:29 -03:00

Ines Sammartino
Asesor Médico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.15 19:50:53 -03:00

Nelida Agustina Bisio
Directora
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.15 19:50:53 -03:00

Escaneado con CamScanner

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: O'Connor - Orden de Inspección y Nota seguridad

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Informe firma conjunta

Número:

Referencia: O´connor - Plan de Inspección

Plan de Inspección	
Información estudio y de la inspección	
Título del estudio	ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CONEL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E, Protocolo C4221015.
Nº Disposición autorizante	DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS
Nº expediente original	1-0047-0002-000947-21-7
Nº expediente de la inspección	EX-2023-111318103-APN-DERM#ANMAT
Nº de Orden de Inspección	IF-2023-114803793-APN-DERM#ANMAT
Inspectores	Dr. Manuel Eduardo Rey Funes, Dr. Hernán Korin

Representantes del centro	Juan Manuel Ramón O`Connor	
Representantes del patrocinador	Carolina Frisone	
Fecha de Inspección	4, 9 y 11 de Octubre de 2023	

Información del patrocinador	
Nombre o razón social	PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA
CUIT	[redacted]
Dirección	Colectora Panamericana 1804, Villa Adelina, Provincia de Buenos Aires
Teléfono	54 11 4788-7096
Nombre del representante del patrocinador o apoderado del patrocinador	Carolina Frisone
Correo electrónico	[redacted]

Información del investigador y del centro de investigación	
Nombre del investigador	Juan Manuel Ramón O`Connor
CUIT	[redacted]
Nombre del centro	Instituto Médico Especializado Alexander Fleming
Dirección del centro	Crámer 1180, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Teléfono	3221-8900
Correo electrónico	[redacted]
Nombre del CEI	Comité de ética de Investigaciones del Instituto Alexander Fleming
Dirección del CEI	Crámer 1180, 2do Piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Información relevante para la inspección	
Motivo de inspección	BPC - Información relevante Desvío presentado por el patrocinador : suspensión temporal reclutamiento y reentrenamiento a través expediente.
Número de sujetos participantes	12
Antecedentes del Investigador	Enero 2016 IAV Enero 2023 IAO -Carta compromiso restrictiva firmada 4 agosto.

Documentación a evaluar durante la inspección	
Documentos esenciales	Si, acorde a la Disp. 6677/10
Proceso del Consentimiento informado	100%
Evaluación de sujetos incorporados. Revisión de datos	Al menos 3 sujetos
Circuito del producto en investigación/comparador	Si, acorde a la Disp. 6677/10

Acta de Inspección

Información estudio y de la inspección	
Título del estudio	ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E, Protocolo C4221015.
Nº Disposición autorizante	DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS
Nº expediente original	1-0047-0002-000947-21-7
Nº expediente de la inspección	EX-2023-111318103-APN-DERM#ANMAT
Nº de Orden de Inspección	IF-2023-114803793-APN-DERM#ANMAT
Inspectores	Dr. Manuel Rey Funes, Dr. Hernán Korin
Representantes del centro	Juan Manuel Ramón O`Connor
Representantes del patrocinador	Carolina Frisone
Fecha de Inspección	4, 9, 11, 18 y 23 de Octubre; y 1 de Noviembre de 2023

Información del patrocinador	
Nombre o razón social	PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD

Escaneado con CamScanner

	LIMITADA
CUIT	30-50351851-8
Dirección	Colectora Panamericana 1804, Villa Adelina, Provincia de Buenos Aires
Teléfono	54 11 4788-7096
Nombre del representante del patrocinador o apoderado del patrocinador	Carolina Frisone
Correo electrónico	[redacted]

Información del investigador y del centro de investigación	
Nombre del investigador	Juan Manuel Ramón O`Connor
CUIT	[redacted]
Nombre del centro	Instituto Médico Especializado Alexander Fleming
Dirección del centro	Crámer 1180, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Teléfono	3221-8900
Correo electrónico	[redacted]
Nombre del CEI	Comité de ética de Investigaciones del Instituto Alexander Fleming
Dirección del CEI	Crámer 1180, 2do Piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

En la Ciudad de Buenos Aires, al **1º día** del mes de **noviembre de 2023**, se procede a la lectura del acta de una inspección que se realiza por **BPC - Información relevante, desvío presentado por el patrocinador: suspensión temporal reclutamiento y reentrenamiento a través de expediente** a propósito del ensayo

Escaneado con CamScanner

clínico aprobado por Disposición Nº **DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS** bajo la responsabilidad del **Dr. Juan Manuel Ramón O`Connor**. Se encontraron presentes durante la misma por parte del equipo de investigación el Investigador Principal (IP) **Dr. O`Connor** por parte del Patrocinador **Silvana Ferrari.**

Luego de las presentaciones se le solicitó al equipo de investigación del **Dr. O`Connor** que explicara cómo se desarrolló el estudio y qué funciones y en quiénes habían sido delegadas; se le interrogó acerca de problemas en áreas específicas. Los inspectores le solicitaron una copia de: la Lista de Participantes, la Planilla de Delegación de Funciones, la Planilla de Visitas de Monitoreo y una Declaración Jurada del Investigador Principal, donde consten los estudios en curso como Investigador Principal; luego los inspectores respondieron a las inquietudes del equipo de investigación para proceder a la revisión de los Registros del Estudio, lo que comprendió:

I. Documentos Esenciales:

Se realizan las siguientes observaciones en orden cronológico de los hechos.

14 dic 2020: Se observa reporte de selección del centro realizado de forma virtual en el que se informa: "Según los comentarios del PI, el Dr. O'Connor y el personal de su sitio cumplen con los requisitos de GCP de calificación adecuada y recursos para realizar el estudio según protocolo. Se recabó la siguiente información:
1) El sitio cuenta con todo el equipo y las instalaciones necesarias,
2) El centro cuenta con una estrategia adecuada de retención de pacientes,
3) el sitio tiene la capacidad de realizar estudios de acuerdo con todas las pautas de ICH/GCP y
4) Tienen la capacidad de incluir 5-6 pacientes por año. Mastrazzi, Pablo". Se adjunta copia al expediente electrónico.

17 nov 2022: Se observa email de conexion.gcf. noreply@ppdi.com que informa que en 14 días vencen los kits de laboratorio (descripción

Escaneado con CamScanner

detallada en la copia adjunta al expediente electrónico). El vencimiento de dichos kits es el **30 nov 2022.**

28 nov 2022: se observa una comunicación telefónica en la que se informa al sponsor que no hay más kits de selección en el centro referido por la SI Pfluger. Se adjunta copia al expediente.

1 dic 2022: se observa email del sponsor (Monitor remoto) autorizando a utilizar a partir de hoy tubos propios "por esta ocasión", y realizar nueva solicitud de dichos kits. Se adjunta copia al expediente.

Se observa solicitud de kits del IP mediante Preclarus (**1 dic y 7 dic 2022**). En estas impresiones de pantalla no se puede constatar el ingreso al centro de los kits solicitados. Se adjunta copia al expediente.

2 dic 2022: se observa email de PPD donde se informa "la falta de kits de laboratorio no fue posible resolverlo, demorará más días". Además, informa que "no se puede utilizar los resultados del laboratorio local para confirmar la elegibilidad". Se cita el protocolo 8.2.8 "Evaluaciones de seguridad …". Se adjunta copia al expediente.

7 dic 2022: se observa email del PPD donde se informa al IP que el **sujeto 004/008** "fue enrolado sin tener el laboratorio de screening disponible al igual que lo ocurrido con la **paciente 001"** y solicita un reentrenamiento. Se adjunta copia al expediente.

Se realizó reentrenamineto por el mismo equipo de investigación entre el **12 y 15 de dic 2022.**

15 dic 2022: se observan emails de PPD que informa que se pueden utilizar los kits de laboratorio local para el screening de sujeto 005/009.

27 dic 2022: se observan emails de PPD que informa que se pueden utilizar los kits de laboratorio local para el screening de sujeto 006/011.

El **28 dic 2022**: se observa impresión de pantalla de whatsapp donde el coordinador del estudio informa a la monitora la llegada de los kits al centro, con un vencimiento el **13 nov 2023**. Se adjunta copia al expediente.

No se realizó notificación a la Administración de todos los desvíos arriba mencionados.

Escaneado con CamScanner

"1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA"

anmat

Ministerio de Salud
Argentina

1) Se solicita al Patrocinador aclare motivo de la ausencia de notificación a la Entidad Regulatoria de los desvíos mayores arriba enunciados

a- falta de material para envío de muestras necesarias para la elegibilidad de los participantes,

b- autorización del monitor médico del estudio a utilizar un laboratorio no autorizado por el protocolo en el punto 8.2.8 "Evaluaciones de seguridad ...",

c- incorrecta elegibilidad del sujeto 004/008 así como "fue enrolado sin tener el laboratorio de screening disponible al igual que lo ocurrido con la paciente 001" detectado por monitoreo.

d- autorización al IP para utilizar un laboratorio local en oposición a lo que establece el protocolo en emails de PPD que informa que se pueden utilizar los kits de laboratorio local para el screening de los sujetos 005/009 y 006/011.

2) Se solicita al Patrocinador aclare si este problema de logística (tubos de muestras para laboratorio vencidos) ocurrió en otros centros correspondientes a este estudio. Adjunte documentación respaldatoria si considera necesario.

3) Se solicita al Patrocinador informe cómo considera utilizar los datos de los sujetos mal elegidos (sujetos 001, 004/008, 005/009 y 006/011).

4) Se solicita al IP que aclare las observaciones que considere relevantes arriba enunciadas.

12 ene 2023: el sponsor informa por email que "se ha decidido pone su centro en una suspensión de enrolamiento". Se informan los motivos a continuación:
". Hallazgos del Centro:
1. Inform. No se siguen los timelines de Pfizer (4 dias para ingreso de datos, y 10 dias para contestar queries)
2. Diarios de Pacientes. No se encontraban disponibles ya que los pacientes no los devuelven.

Escaneado con CamScanner

3. Disponibilidad de kits de laboratorio. No se mantienen cantidades necesarias de kits ya que no se piden en Preclarus con antelación.
4. Disponibilidad de Fichas Médicas. No se encuentran disponibles desde el inicio de la visita de monitoreo, esto ha ocurrido en todas las visitas.
5. Eventos Adversos no reportados. Se encuentran AEs en las fichas, pero no en el CRF.
6. Falta de mejora. Estos hallazgos han sido discutidos con la CRA y con la SEP de Pfizer, pero no ha habido mejora en las visitas realizadas desde Sep22.
7. Problema de Eligibility Form approval de paciente 13191002. Aun cuando el paciente fue aprobado por el Medical Monitor de Pfizer, en el Eligibility Form se habia registrado que el paciente cumplía con todos los criterios de INCL/EXCL, a pesar de no cumplir con el criterio INCL 11".
Se adjunta copia al expediente.

17 feb 2023: Se observa que el sponsor por medio del **EX-2023-18382434- -APN-DERM#ANMAT** notifica a la Administración la suspensión del enrolamiento en el **centro Instituto Médico Especializado Alexander Fleming** bajo la conducción del IP O Connor.
Se observa notificación TAD de ANMAT del **15 mar 2023 IF 2023-28729074- APN-DERM#ANMAT** dirigido a Pfizer donde se le informa que "deberá comunicar la decisión final luego antes de ejecutar la misma".

4 may 2023: se observan cadenas de email entre el IP y PPD donde el IP solicita que le adjunten lo presentado a la Administración con respecto al centro que está bajo su responsabilidad. Se adjunta copia al expediente.
5 may 2023: Se observa email del Patrocinador al IP donde se informa la carta enviada a ANMAT. Se observa que la dirección del email del IP está incorrecto en el destinatario. Se adjunta copia al expediente.
30 Jun 2023: Se observa email de PPD que Pfizer Global ha decidido reabrir el enrolamiento en el centro. Se adjunta copia al expediente.

Escaneado con CamScanner

Hasta el momento de la inspección, el Patrocinador no ha notificado su decisión a la Entidad regulatoria como se le solicitó el 15 mar 2023 IF 2023-28729074- APN-DERM#ANMAT.

AK
SF
Jmo

Se observa que el **FCI 5.6.5** en blanco no se encuentra archivado en la carpeta de documentos esenciales. Durante la inspección se archiva el documento.

Se observa que las **aprobaciones de CEI del FCI v5/6/5** no se encuentra archivada en las carpetas de documentos esenciales. Durante la inspección se aportan el documento y se archiva adecuadamente.

Se observa que las **aprobaciones de ANMAT** no se encuentran archivadas en las carpetas de documentos esenciales. Durante la inspección se aportan los documentos y se archivan adecuadamente.

Planilla de visitas de monitoreo
Se observa que se asientan visitas como "OV" sin que se aclare qué significa.
5) Se solicita al Patrocinador aclare la observación. Si fueron visitas de monitoreo, adjunte las cartas de seguimiento correspondientes.

Se observa que el cardiólogo Pérez Torello, la Enf. Álvarez no se encuentran incluidos en la **Planilla de delegación de funciones**. Se observa que se encuentran agregados en una nota del IP sus delegaciones de funciones.

Se observa que los **certificados de calibración** no especifican con claridad el período de vigencia.

Se observa que no se puede constatar la fecha de presentación a ANMAT.
6) Se solicita al Patrocinador aclare cuándo se presentaron los informes de avance que incluyen la notificación de los EAS. Adjunte la documentación respaldatoria.

MRF

Escaneado con CamScanner

003: Se observa que en la evolución de la HC del **30 sept 22** el EAS muerte por progresión no se aclara relación con el producto en investigación.
008: Se observa que en la evolución de la HC del **12 ene 23** el EAS hospitalización programada no se registra como EAS.
008: Se observa que en la evolución de la HC del **26 ene 23** el EAS hospitalización programada no se registra como EAS.
Se observa una demora en la notificación al Sponsor de 14 días (**9 feb 2023**).
7) Se solicita al IP aclare motivo en la demora de la notificación.
8) Se solicita al Patrocinador explique qué conducta se tomó ante esta demora.

009: Se observa que en la evolución de la HC del **23 ene 23** el EAS Sepsis abdominal no se registra fecha de inicio del EAS en la HC. No se encuentra documento que permita establecer notificación al patrocinador. Durante la inspección se aporta la documentación respaldatoria.
Se observa una demora en la notificación al Sponsor de 16 días (**9 feb 2023**).
9) Se solicita al IP aclare motivo en la demora de la notificación.
10) Se solicita al Patrocinador explique qué conducta se tomó ante esta demora.

010: Se observa que en la evolución de la HC del **10 ene 23** el EAS Migración del stent . Se observa una demora en la notificación al Sponsor de 16 días (**9 feb 2023**).
11) Se solicita al IP aclare motivo en la demora de la notificación.
12) Se solicita al Patrocinador explique qué conducta se tomó ante esta demora.

009: Se observa que en la evolución de la HC del **27 jun 23** se informa fallecimiento. No se hace constar como EAS. Se observa una demora en la notificación al Sponsor de 30 días **(25 jul 2023).**
13) Se solicita al IP aclare por qué no se registró como EAS y aclare motivo en la demora de la notificación.
14) Se solicita al Patrocinador explique qué conducta se tomó ante esta demora.

Escaneado con CamScanner

II. Consentimientos Informados

Se revisaron el 100% de los Consentimientos Informados (CI) firmados.
Se realizan las siguientes observaciones.
007: Se observa que no se evoluciona en la HC la hora de inicio del proceso de toma de CI **(28 nov 22)**
012: Se observa que el FCI fue firmado por el SI Waisberg mientras que el registro en la evolución de la HC lo realiza la SI Pfluger.
15) Se solicita al IP aclare las observaciones
16) Se solicita al Patrocinador aclare si fue detectado por monitoreo. Si así fue, qué medidas correctivas/preventivas se aplicaron. Adjunte documentación respaldatoria.

III. Revisión de Datos

Se verificaron los registros originales de datos y FDC de los **participante 002, 005/009 y 010.**

General:
Las HC son en papel, específicas para ellos protocolos de investigación clínica. La institución tiene las HC asistenciales y del Hospital de Día son electrónicas.

1) Participante SMD 002:
30 ago 2022: firma el CI.
26 sept 2022: Visita de selección. Se inicia la valoración de criterios de elegibilidad.
Se observa que el **criterio de inclusión 11** no se cumple. En la evolución de la HC se informa que realizó CAPOX adyuvante y la progresión fue a los 4 meses y no a los 6 meses que es lo que acepta el protocolo.
17) Se solicita al IP aclare la observación
18) Se solicita al Patrocinador aclare si fue detectado por monitoreo. Si así fue, adjunte documentación respaldatoria.
19) Se solicita al Patrocinador justifique la continuación en el estudio de la sujeto mal incluida. Informe cómo se considerarán los datos obtenidos de la participante en el estudio.

Escaneado con CamScanner

Se observa que el hemograma del laboratorio central se informa en unidades diferentes a las que establece el protocolo (plaquetas, RAN)
20) Se solicita al IP aclare cómo realizaba la conversión a las unidades que solicita el protocolo. Aplica para los sujetos 002 y 005/009.
21) Se solicita al Patrocinador aclare por qué utiliza el laboratorio unidades diferentes a las del protocolo. Aclare cómo se realiza la conversión. Aplica para los sujetos 002 y 005/009. Informe si esto se aplicó a todos los centros del estudio en la Argentina. Adjunte documentación respaldatoria.

27 sept 2022: Se informa cumplimiento de criterios de elegibilidad y se randomiza. Se asigna rama B.
25 oct 2022: C2, día 1: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación vía oral y endovenosa.
8 nov 2022: C2, día 15: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación endovenosa.
24 ene 2023: C5, día 1: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación vía oral y endovenosa.
7 feb 2023: C5, día 15: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación endovenosa.
21 jun 2023: C10, día 1: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación vía oral y endovenosa.
4 jul 2022: C10, día 15: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación endovenosa.
25 jul 2023: presenta EAS Progresión de neoplasia, no relacionado con la medicación del estudio.
La paciente se externa el **4 ago 2023**y se realiza el **9 ago 2023** visita de fin de tratamiento.
La participante falleció el **12 sept 2023**.
Registros clínicos versus FDC: No se observaron discrepancias.

2) Participante 005/009:
7 nov 2022: firma el CI.
2022: Visita de selección. Se inicia la evaluación de criterios de elegibilidad.
16 dic 2022: Se informa que el período de selección está pasado y se lo debe re seleccionar con nuevo número de sujeto (**009**).

Escaneado con CamScanner

Re consiente para iniciar nueva selección y se inicia la valoración de criterios de elegibilidad.
Se observa que el hemograma del laboratorio central se informa en unidades diferentes a las que establece el protocolo (plaquetas, RAN)
Se realizan preguntas en el sujeto 002.

Se observa que el **criterio de inclusión 15 C** no se registra en la HC el cálculo del clearence de creatinina.
21) Se solicita al IP aclare la observación.
22) Se solicita al Patrocinador aclare si detectó por monitoreo. Si así fue, qué medidas correctivas/preventivas se tomaron. Adjunte documentación respaldatorio

26 dic 2023: Se informa cumplimiento de criterios de elegibilidad y se randomiza. Se asigna rama B.
23 ene 23: Se informa EAS Sepsis abdominal. No se registra fecha de inicio del EAS. Durante la inspección se aporta la documentación respaldatoria.
10 feb 2023: C2, día 1: Reconsiente. Se observa que no se realizó test de orina acorde a lo que solicita el protocolo. Se administra medicación vía oral y endovenosa.
23) Se solicita al IP aclare la observación.
24) Se solicita al Patrocinador aclare si hay alguna señal de alarma que informe este tipo de desvíos de laboratorio
25) Se solicita al Patrocinador aclare si detectó por monitoreo. Si así fue, qué medidas correctivas/preventivas se tomaron. Adjunte documentación respaldatorio

24 feb 2023: C2, día 15: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación endovenosa.
13 abr 2023: C4, día 1: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación vía oral y endovenosa.
27 abr 2023: C4, día 15: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación endovenosa.
18 may 2023: se observa progresión de la enfermedad.
El **27 jun 23** se informa fallecimiento.
Registros clínicos versus FDC: Se observa que el cálculo de clearence no se registró en la HC y si se informa como calculado y elegible.

Escaneado con CamScanner

3) Participante 010:
27 dic 2022: Firma CI.
Se observa que el **10 ene 23** presenta EAS Migración de stent rectal.
El **18 ene 2023** la participante retira consentimiento debido a que no desea esperar 4 semanas posteriores a la cirugía para iniciar la selección en el estudio (**criterio de exclusión 21 "Cirugía mayor..."**)
Registros clínicos versus FDC: No se observaron discrepancias.

IV: Circuito del Producto en Investigación y comparador

Remitos de recepción del producto en investigación:
Se observa que en los envíos **1772157** y **1776098** se informa al Patrocinador que la medicación arribó en correctas condiciones (2º a 8ºC, pero para el sistema no. Para el sistema, la medicación tuvo desvío de temperatura en el transporte y se indica que se ponga en cuarentena.
En email se observa que los termómetros se calibraban correctamente pero en el sistema se configuraba para una temperatura de conservación errónea (8º a 30ºC). Se adjuntan copias al expediente electrónico.
26) Se solicita al Patrocinador aclare la observación. Adjunte documentación respaldatoria informando medidas correctivas/ preventivas aplicadas.
27) Se solicita al Patrocinador si esto ocurrió en los otros centros del estudio.

Almacenamiento y registros de temperatura del producto en investigación:
La medicación se guardan en una sala con acceso restringido al personal de la misma, con aire acondicionado y en heladeras con termómetros de temperaturas máximas y mínimas.
No se observan excursiones en la temperaturas de conservación.

Etiqueta:
Según BPF.

Planillas de contabilidad:

Escaneado con CamScanner

Se observaron las planillas de contabilidad individual/general, cruzándola con asignación, los vencimientos de la medicación en estudio y la Historia Clínica de los **sujeto participantes 002 y 009 .**
Se observa que el **sujeto 002** el **22 nov 2022** en la HC se registra que se devuelve el kit 223889080 con 21 comp y en la planilla de contabilidad general consta 28 comp.
Se observa que el **sujeto 009** el **26 dic 2022** se registra C1 día 1, pero en la planilla de indicación, asignación y contabilidad son fechadas el **27 dic 2022.**

Prueba de extracción al azar:
No se realiza por no haber medicación usada al momento de la inspección.

Devolución de los fármacos del estudio:
Se observa que se confeccionan actas de destrucción. No se realizan observaciones.

Conforme la Disposición 6677/10, numeral 10.1 (sección D), las respuestas a las observaciones efectuadas deberán realizarse dentro del plazo de los diez días hábiles a partir del día de la fecha. Se solicita la generación de un Expediente Electrónico caratulado "Comunicación a DERM" con las respuestas al acta y destinarlo a "Servicio de Inspecciones del Departamento de Ensayos Clínicos de la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro del Medicamento". Las respuestas serán vinculadas al expediente de inspección. (Respuestas a las preguntas y documentación respaldatoria en PDF -no imagen-).
Se firman 3 (tres) originales del mismo tenor.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1 de noviembre de 2023.

ANMAT

PFIZER

(PI)

Escaneado con CamScanner

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: O'Connor - Acta de Inspección

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Informe

Número:

Referencia: O'Connor - Documentación de la Inspección

Se adjunta como archivos embebidos:

- Declaracion Jurada IP

- Planilla de delegación de funciones

- Mails internos solicitados

- Planilla de visitas de Monitoreo

- Lista de Participantes

Nota de la Respuesta del
Documento

Referencia de la Solicitud del Documento	PRE_REQ001
Descripción de la Solicitud	Número de pacientes inscritos, aleatorizados, fallas de selección, discontinuados y completados. Incluir: • Número de participantes que firmaron el Consentimiento Informado • Número de fallas de selección • Número de participantes que discontinuaron • Número de participantes que completaron • Fecha de inscripción del primer participante
Respuesta a la Solicitud (Nota: Si se proporcionan anexos para la respuesta, indique la lista de documentos adjuntos)	Se proporciona el Resumen de Estado del Sujeto Ciego para el sitio 1319 C4221015. Número de participantes incluidos: 12 participantes firmaron ICF, 8 fallas de selección, 2 descontinuados, 0 completados. La fecha de inscripción del primer participante es el 8 de septiembre de 2022.

C4221015 Sitio 1319
Resumen del estado del sujeto cegado

Protocolo	País	Número de Centro	Investigador	SSID	Estado del Sujeto	Fecha de Selección	Fecha de fallo de selección	Fecha de Aleatorización	Fecha de Descontinuación	Fecha de Terminación
C4221015	ARG	1319-1	O'Connor, Juan Manuel	13191001	Tratamiento Interrumpido	2022-08-18		2022-09-08	2023-04-06	
C4221015	ARG	1319-1	O'Connor, Juan Manuel	13191002	Tratamiento Interrumpido	2022-08-30		2022-09-27	2023-07-24	
C4221015	ARG	1319-1	O'Connor, Juan Manuel	13191003	Selección fallida	2022-09-12	2022-09-30			
C4221015	ARG	1319-1	O'Connor, Juan Manuel	13191004	Selección fallida	2022-11-01	2022-11-29			
C4221015	ARG	1319-1	O'Connor, Juan Manuel	13191005	Selección fallida	2022-11-07	2022-12-16			
C4221015	ARG	1319-1	O'Connor, Juan Manuel	13191006	Selección fallida	2022-11-22	2022-12-28			
C4221015	ARG	1319-1	O'Connor, Juan Manuel	13191007	Selección fallida	2022-11-28	2022-12-30			
C4221015	ARG	1319-1	O'Connor, Juan Manuel	13191008	Activo	2022-12-01		2022-12-01		
C4221015	ARG	1319-1	O'Connor, Juan Manuel	13191009	Activo	2022-12-21		2022-12-23		
C4221015	ARG	1319-1	O'Connor, Juan Manuel	13191010	Selección fallida	2022-12-27	2023-02-02			
C4221015	ARG	1319-1	O'Connor, Juan Manuel	13191011	Selección fallida	2022-12-28	2023-01-09			
C4221015	ARG	1319-1	O'Connor, Juan Manuel	13191012	Selección fallida	2022-12-30	2023-02-02			

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Presentación ciudadana

Número:

Referencia: Adjunto con la información correspondiente

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Nota de la Respuesta del
Documento

Referencia de la Solicitud del Documento	PRE_REQ010
Descripción de la Solicitud	RAMSI presentadas del centro Instituto Médico Especializado Alexander Fleming y centros de Argentina
Respuesta a la Solicitud (Nota: Si se proporcionan anexos para la respuesta, indique la lista de documentos adjuntos)	Se adjunta comunicación de fecha 17 de febrero de 2023 de la Unidad de Seguridad de Medicamentos de Pfizer que proporciona información sobre la RAMSI junto con el listado y el formulario CIOMS incluido en el correo electrónico.

From:	SUSARPfizer,ARG
To:	ramsinac@anmat.gob.ar
Cc:	SUSARPfizer,ARG
Subject:	ENCORAFENIB Comunicación de RAMSI nacional
Date:	17 February 2023 17:27:25
Attachments:	planilla_ramsi_argentina_PV202300026674_INITIAL.xls ENCORAFENIB - ARGENTINA - {HA} Argentina - Clinical-PV202300026674-0-YYY-17-Feb-2023-063725.400.pdf image001.png

De nuestra mayor consideración:

Adjunto encontrarán 1 reporte de seguridad (RAMSI) nacional, correspondiente a la droga Encorafenib y/o comparador utilizada en los siguientes ensayos clínicos, a saber:

Título de ensayo clínico ARRAY-818-302 (Expediente N° 1-0047-0002-000131-16-3; Disposición DI-2017-10939-APN-ANMAT#MS):"Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 grupos, de fase 3, de encorafenib + cetuximab más o menos binimetinib en comparación con irinotecan/cetuximab o infusión de 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (FA)/irinotecan (FOLFIRI)/cetuximab, con una fase de seguridad previa con encorafenib + binimetinib + cetuximab en pacientes con cáncer colonrrectal metastásico con mutación del gen BRAF V600E"

Título del ensayo clínico C4221015 (Expediente Nº 1-0047-0002-000947-21-7; Disposición N° DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS): “ESTUDIO DE FASE 3, ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MÁS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LÍNEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E”.

Título del ensayo clínico C4221016 (Expediente Nº 1-0047-0002-000857-21-6; Disposición N° DI-2021-4675-APN-ANMAT#MS): “Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego sobre los efectos de Encorafenib y Binimetinib más Pembrolizumab frente a placebo más Pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o melanoma localmente avanzado irresecable con mutación V600E/K en BRAF positiva”

Sin otro particular, saluda atentamente.

Pfizer Argentina
Drug Safety Unit

Producto en investigacion	Patrocinador en Argentina	Codigo del estudio (en cual ocurrio la RAMSI)	Expediente madre (del estudio autorizado en el país)	Disposicion autorizante (del estudio autorizado en el país)	Centro	Investigador Principal	Código del participante que tuvo la RAMSI	Tipo de reporte (I, S1, S2, S3, S4, S5, F)	RAMSI (nombre del evento)	Criterio de seriedad (M, H, I, A)	RAMSI Inesperada (Si-No)	Fecha de inicio de la RAMSI	Fecha de resolución de RAMSI	Resultado (RC, RS, C, M, O)	Rama de tratamiento (PI, RC, C, NC)	Apertura del ciego (si-no)	Relación según investigador (P, NR)	Relación según patrocinador (P, NR)						
ENCORAFENIB	PFIZER SRL	C4221015	1-0047-0002-000947-21-7	DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS	1319	Juan Manuel O Connor	13191005	I	Sepsis abdominal	H	Si	19-Jan-23		C	PI	No	NR	NR						
OXALIPLATIN	PFIZER SRL	C4221015	1-0047-0002-000947-21-7	DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS	1319	Juan Manuel O Connor	13191005	I	Sepsis abdominal	H	Si	19-Jan-23		C	PI	No	P	NR						
FLUOROURACIL	PFIZER SRL	C4221015	1-0047-0002-000947-21-7	DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS	1319	Juan Manuel O Connor	13191005	I	Sepsis abdominal	H	Si	19-Jan-23		C	PI	No	P	NR						
CETUXIMAB	PFIZER SRL	C4221015	1-0047-0002-000947-21-7	DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS	1319	Juan Manuel O Connor	13191005	I	Sepsis abdominal	H	Si	19-Jan-23		C	PI	No	NR	NR						

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	3a. WEIGHT	4-6 REACTION ONSET		
		Day	Month	Year				Day	Month	Year
PRIVACY	ARGENTINA		PRIVACY		71 Years	Female	53.00 kg	19	JAN	2023

7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)
Event Verbatim [LOWER LEVEL TERM] (Related symptoms if any separated by commas)

abdominal sepsis [Abdominal sepsis]

Case Description: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY OF FIRST-LINE ENCORAFENIB PLUS CETUXIMAB WITH OR WITHOUT CHEMOTHERAPY VERSUS STANDARD OF CARE THERAPY WITH A SAFETY LEAD-IN OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC BRAF V600E-MUTANT COLORECTAL CANCER

This is a Pfizer sponsored interventional study report for protocol

(Continued on Additional Information Page)

8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION

- ☐ PATIENT DIED
- ☒ INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION
- ☐ INVOLVED PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY
- ☐ LIFE THREATENING

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)
#1) *OXALIPLATIN (OXALIPLATIN) Powder for solution for infusion
#2) *FLUOROURACIL (FLUOROURACIL) Solution for infusion
(Continued on Additional Information Page)

20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? ☐ YES ☐ NO ☒ NA

15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
#1) 129 mg, every 2 weeks (Q2W)	#1) Intravenous
#2) 4256 mg, every 2 weeks (Q2W)	#2) Intravenous

17. INDICATION(S) FOR USE
#1) colon cancer (Colon cancer)
#2) colon cancer (Colon cancer)

21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? ☐ YES ☐ NO ☒ NA

18. THERAPY DATES(from/to)	19. THERAPY DURATION
#1) 27-DEC-2022 / 27-DEC-2022	#1) 1 day
#2) 27-DEC-2022 / 27-DEC-2022	#2) 1 day

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)

23. OTHER RELEVANT HISTORY. (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)

From/To Dates	Type of History / Notes	Description
Unknown	Relevant Med History	none ()

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER
Pfizer SRL
Lucas Agustin Martinez
Edificio Complejo Thames Office Park Colectora Panamericana 1804, 1° piso, Sector "B" lado Sur
Villa Adelina, CP (B1607EEV) ARGENTINA

26. REMARKS

24b. MFR CONTROL NO.
PV202300026674

25b. NAME AND ADDRESS OF REPORTER
NAME AND ADDRESS WITHHELD.

NAME AND ADDRESS WITHHELD.

24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER
09-FEB-2023

24d. REPORT SOURCE
☒ STUDY ☐ LITERATURE
☒ HEALTH PROFESSIONAL ☐ OTHER:

DATE OF THIS REPORT
16-FEB-2023

25a. REPORT TYPE
☒ INITIAL ☐ FOLLOWUP:

ADDITIONAL INFORMATION

7+13. DESCRIBE REACTION(S) continued

C4221015.

A 71-year-old female patient received oxaliplatin, powder for solution for infusion, from 27Dec2022 to 27Dec2022 at 129 mg, every 2 weeks (Q2W), intravenous; fluorouracil, solution for infusion, from 27Dec2022 to 27Dec2022 at 4256 mg, Q2W, intravenous; encorafenib, capsule, from 26Dec2022 to 22Jan2023 at 300 mg 1x/day, oral; and cetuximab, solution for infusion, from 27Dec2022 to 27Dec2022 at 760 mg, Q2W, intravenous, all for colon cancer. The following information was reported: ABDOMINAL SEPSIS (hospitalization) with onset 19Jan2023. Clinical course: The patient presented with abdominal pain and fever. She went to emergency room and was hospitalized to rule out etiology. There were no relevant tests. The action taken in response to the event for encorafenib, cetuximab, oxaliplatin and fluorouracil was dosage not changed. Outcome of the event was not recovered.

The investigator considered there was a reasonable possibility that the event "abdominal sepsis" was related to oxaliplatin and fluorouracil. The investigator considered there was not a reasonable possibility that the event "abdominal sepsis" was related to cetuximab, encorafenib, concomitant medication and clinical trial procedure.

Case Comment: "abdominal sepsis" is unlisted in the SRSD of oxaliplatin and fluorouracil and unrelated per Company assessment.

The information on clinical course, final medical diagnosis, investigator causality assessment rationale, recent lab data, previous treatment, the extent of the underlying malignancy, and concurrent medical condition is missing. Until sufficient information becomes available, the Company deems there is not enough evidence suggesting the reported "abdominal sepsis" is related to the study drugs oxaliplatin, fluorouracil, cetuximab, and encorafenib or any clinical trial procedure. Pre-existing colon cancer may be an alternative explanation. This case will be re-assessed when additional information becomes available.

The impact of this report on the benefit-risk profile of the Pfizer product and on the conduct of the study is evaluated as part of Pfizer procedures for safety evaluation, including the review and analysis of aggregate data for adverse events. Any safety concern identified as part of this review, as well as any appropriate action in response, will be promptly notified to regulatory authorities (RA), Ethics Committees, and Investigators, as appropriate.

14-19. SUSPECT DRUG(S) continued

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)	15. DAILY DOSE(S); 16. ROUTE(S) OF ADMIN	17. INDICATION(S) FOR USE	18. THERAPY DATES (from/to); 19. THERAPY DURATION
#3) Encorafenib (ENCORAFENIB) Capsule; Regimen #1	300 mg, 1x/day; Oral	colon cancer (Colon cancer)	26-DEC-2022 / 22-JAN-2023; 28 days
#4) *CETUXIMAB (CETUXIMAB) Solution for infusion; Regimen #1	760 mg, every 2 weeks (Q2W); Intravenous	colon cancer (Colon cancer)	27-DEC-2022 / 27-DEC-2022; 1 day

Pfizer Confidential

Nota de la Respuesta del
Documento

Referencia de la Solicitud del Documento	PRE_REQ011
Descripción de la Solicitud	Dirección de correo electrónico del Investigador Principal
Respuesta a la Solicitud (Nota: Si se proporcionan anexos para la respuesta, indique la lista de documentos adjuntos)	La dirección de correo electrónico del Investigador Principal Dr. Juan Manuel Ramón O'Connor es: [redacted]

Nota de la Respuesta del
Documento

Referencia de la Solicitud del Documento	PRE_REQ012
Descripción de la Solicitud	Clave Única de Identificación Tributaria (CUIT) para las notificaciones a través de Trámites a Distancia (TAD) de PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA (PFIZER LIMITED LIABILITY COMPANY) y del IP, Dr. O'Connor.
Respuesta a la Solicitud (Nota: Si se proporcionan anexos para la respuesta, indique la lista de documentos adjuntos)	Se proporciona la Clave Única de Identificación Tributaria (CUIT) para notificaciones a través de Trámites a Distancia (TAD) de: • PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA (TED LIABILITY COMPANY): [redacted] • IP Dr. O'Co [redacted]

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Presentación ciudadana

Número:

Referencia: Adjunto con la información correspondiente

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Nota de la Respuesta del Documento

Referencia de la Solicitud del Documento	PRE_REQ009
Descripción de la Solicitud	EFCA 5.2 del centro Specialized Medical Institute Alexander Fleming y desviaciones presentadas a la ANMAT
Respuesta a la Solicitud (Nota: Si se proporcionan anexos para la respuesta, indique la lista de documentos adjuntos)	Se proporcionan los EFCA 5.2 del centro Specialized Medical Institute Alexander Fleming y las desviaciones presentadas a la ANMAT en los documentos adjuntos 9. RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT y 9. RE-2023-25752068-APN-DERM#ANMAT.

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

Formularios EFCA 5.2

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

FORMULARIO EFCA5.2 V2	PRESENTACIÓN DE INFORME PERIÓDICO/FINAL Y COMUNICACIÓN DE DESVÍOS Código 111610/111611/111612

Información específica por investigador y centro de investigación		
Periodo comprendido	08-Jul-2022/14-Oct-2022	
Nombre del investigador	Juan Manuel Ramon O´connor	
Nombre del centro	Instituto Médico Especializado Alexander Fleming	
Dirección del centro	Provincia	Ciudad Autónoma de Buenos Aires Buenos Aires
	Departamento	Ciudad Autónoma de Buenos Aires Buenos Aires
	Localidad	Ciudad Autónoma de Buenos Aires Buenos Aires
	Calle y número	Cramer 1180
	Código postal	C1426ANZ
Título y fase del estudio	ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CANCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E – Código de protocolo C4221015	
N° Disposición o nota de autorización del centro	1-0047-0002-000947-21-7	
Fecha de incorporación del primer participante	08-Sep-2022	
Número de visitas de monitoreo en el **periodo**	3	
Detalle de cambios en la composición del CEI	Se adjunta	

Nota: si se trata de un informe final, completar con la información de todo el estudio.

Estado actual del estudio en el centro			
N° participantes potenciales	18	N° participantes en tratamiento	2
N° participantes incorporados	3	N° participantes post-tratamiento	0
N° de fallas de screening	1	N° participantes finalizados	0

Participantes discontinuados	Ninguno x
Código de participante	Motivo

Eventos adversos serios no RAMSI	Ninguno
Código de participante	Descripción
13191003	Muerte

Desvíos mayores y desvíos menores reiterados	Ninguno x
Código de participante	Descripción

Nota: Para comunicación de desvíos, se solicita adjuntar al formulario un informe detallado de los mismos

Investigador Firma, fecha y aclaración	Representante del patrocinador Firma, fecha y aclaración
Dr. JUAN MANUEL O'CONNOR MN 102.684 21/Oct/2022	26/Oct/2022 PFIZER S.R.L. VERONICA P. SIMUNIC CO-DIRECTORA TECNICA APODERADA LEGAL

IAF
INSTITUTO ALEXANDER FLEMING

LISTADO DE MIEMBROS DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO ALEXANDER FLEMING (CEIAF)

(vigencia desde 06/08/2021)

Nombre de cada miembro	Fecha nacimiento	Sexo	Profesión/ocupación	Posición en el CEI	Relación con la institución	Horas semanales asignadas por el Director al CEI
1- José Mordoh	19/02/1939	Masculino	Médico - Investigador	Presidente	Jefe Bioterapia	10
2- Ezequiel Nino	30/10/1972	Masculino	Abogado	Miembro Titular	No	2
3- Mariana Aris	05/08/1980	Femenino	Biotecnóloga	Miembro Titular	No	2
4- Mariana Alicia Hirschfeld	16/08/1976	Femenino	Martillero Público	Miembro Titular	No – Miembro de la comunidad	2
5- Claudio Marcelo Martin	17/07/1966	Masculino	Médico	Miembro Titular	Jefe de Oncología Torácica	2
6-Fernando Enrique Petracci	12/02/1976	Masculino	Médico	Miembro Titular	Coordinador Docente Adjunto	2
7- Silvana Ribelle	04/03/1973	Femenino	Empleada	Miembro Titular	No – Miembro de la comunidad	2
8- Sergio Gabriel Rivero	01/08/1984	Masculino	Médico	Miembro Suplente	Médico del Staff	1
9- Michele Bianchini	01/11/1972	Masculino	Biólogo	Miembro Suplente	No	1

Dr. José Mordoh

Presidente CEIAF

RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT

FORMULARIO EFCA5.2 V2	PRESENTACIÓN DE INFORME PERIÓDICO/FINAL Y COMUNICACIÓN DE DESVÍOS Código 111610/111611/111612

Información específica por investigador y centro de investigación		
Periodo comprendido	26-Jul-2022/14-Oct-2022	
Nombre del investigador	Andrea Gabriela Soria	
Nombre del centro	Hospital Privado Centro Médico de Córdoba S.A.	
Dirección del centro	Provincia	Córdoba
	Departamento	Córdoba
	Localidad	Córdoba
	Calle y número	Naciones Unidas 346, B. Parque Velez Sarsfield.
	Código postal	X5016KEH
Título y fase del estudio	ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E – Código de protocolo C4221015	
Nº Disposición o nota de autorización del centro	1-0047-0002-000947-21-7	
Fecha de incorporación del primer participante	No se incorporaron	
Número de visitas de monitoreo en el **periodo**	1	
Detalle de cambios en la composición del CEI	Sin cambios	

Nota: si se trata de un informe final, completar con la información de todo el estudio.

Estado actual del estudio en el centro			
Nº participantes potenciales	4	Nº participantes en tratamiento	0
Nº participantes incorporados	0	Nº participantes post-tratamiento	0
N° de fallas de screening	0	N° participantes finalizados	0

Participantes discontinuados	Ninguno x
Código de participante	Motivo

Eventos adversos serios no RAMSI	Ninguno x
Código de participante	Descripción

Desvíos mayores y desvíos menores reiterados	Ninguno x
Código de participante	Descripción

Nota: Para comunicación de desvíos, se solicita adjuntar al formulario un informe detallado de los mismos

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

Investigador Firma, fecha y aclaración	Representante del patrocinador Firma, fecha y aclaración
Dra. ANDREA SORIA M.P. 21[illegible] - M.E. 7148 ESP. EN ONCOLOGIA CL[illegible] 14-10-2022	26/Oct/2022 PFIZER S.R.L. VERONICA P. SIMUNIC CO-DIRECTORA TECNICA APODERADA LEGAL

FORMULARIO EFCA5.2 V2	PRESENTACIÓN DE INFORME PERIÓDICO/FINAL Y COMUNICACIÓN DE DESVÍOS Código 111610/111611/111612

Información específica por investigador y centro de investigación		
Periodo comprendido	06 Julio 2022 al 30 Septiembre 2022	
Nombre del investigador	María Cristina Baiud	
Nombre del centro	Clínica Universitaria Reina Fabiola	
Dirección del centro	Provincia	Córdoba
	Departamento	Córdoba
	Localidad	Córdoba
	Calle y número	Oncativo 1248
	Código postal	X5004FHP
Título y fase del estudio	ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E – Código de protocolo C4221015	
Nº Disposición o nota de autorización del centro	1-0047-0002-000947-21-7	
Fecha de incorporación del primer participante	"No se incorporaron"	
Número de visitas de monitoreo en el **periodo**	1 Visita SIV	
Detalle de cambios en la composición del CEI	"Sin cambios"	

Nota: si se trata de un informe final, completar con la información de todo el estudio.

Estado actual del estudio en el centro			
Nº participantes potenciales	2	Nº participantes en tratamiento	0
Nº participantes incorporados	0	Nº participantes post-tratamiento	0
N° de fallas de screening	0	N° participantes finalizados	0

Participantes discontinuados		Ninguno	☒
Código de participante	Motivo		

Eventos adversos serios no RAMSI		Ninguno	☒
Código de participante	Descripción		

Desvíos mayores y desvíos menores reiterados		Ninguno	☒
Código de participante	Descripción		

Nota: Para comunicación de desvíos, se solicita adjuntar al formulario un informe detallado de los mismos

Investigador Firma, fecha y aclaración	**Representante del patrocinador Firma, fecha y aclaración**
BAIUD M. CRISTINA MEDICA M.P. 38265/4 ONCOLOGIA CLINICA M.E. 18805 30 Sep 2022	26/Oct/2022 PFIZER S.R.L. VERONICA P. SIMUNIC CO-DIRECTORA TECNICA APODERADA LEGAL

FORMULARIO EFCA5.2 V2	PRESENTACIÓN DE INFORME PERIÓDICO/FINAL Y COMUNICACIÓN DE DESVÍOS Código 111610/111611/111612

Información específica por investigador y centro de investigación		
Periodo comprendido	17-Mar-2022/14-Oct-2022	
Nombre del investigador	Rubén Rodrigo Segovia	
Nombre del centro	Centro Médico San Roque S.R.L.	
Dirección del centro	Provincia	Tucumán
	Departamento	San Miguel de Tucumán
	Localidad	San Miguel de Tucumán
	Calle y número	Calle Balcarce 579
	Código postal	T4000IAL
Título y fase del estudio	ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E – Código de protocolo C4221015	
Nº Disposición o nota de autorización del centro	DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS	
Fecha de incorporación del primer participante	22-Sep-2022	
Número de visitas de monitoreo en el **periodo**	1	
Detalle de cambios en la composición del CEI	Sin cambios	

Nota: si se trata de un informe final, completar con la información de todo el estudio.

Estado actual del estudio en el centro			
Nº participantes potenciales	7	Nº participantes en tratamiento	0
Nº participantes incorporados	1	Nº participantes post-tratamiento	0
Nº de fallas de screening	1	Nº participantes finalizados	0

Participantes discontinuados	Ninguno x
Código de participante	Motivo

Eventos adversos serios no RAMSI	Ninguno x
Código de participante	Descripción

Desvíos mayores y desvíos menores reiterados	Ninguno x
Código de participante	Descripción

Nota: Para comunicación de desvíos, se solicita adjuntar al formulario un informe detallado de los mismos

RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

Investigador Firma, fecha y aclaración	Representante del patrocinador Firma, fecha y aclaración
SEGOVIA RUBEN RODRIGO 27-OCT-2022	28-Oct-2022 PFIZER S.R.L. VERONICA P. SIMUNIC CO-DIRECTORA TECNICA APODERADA LEGAL

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

Cartas de Cambios Administrativos del Protocolo

(Protocol Administrative Change Letter - PACL)

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

[Logotipo: Pfizer]

06 de octubre de 2021

RE: Aclaraciones y Cambios Administrativos del Protocolo para el Estudio C4221015 (BREAKWATER)

Estudio De Fase 3, Abierto, Multicéntrico Y Aleatorizado De Encorafenib Más Cetuximab Con O Sin Quimioterapia, De Primera Línea, Comparado Con El Tratamiento Estándar Con Una Fase Inicial De Seguridad De Encorafenib Y Cetuximab Más Quimioterapia En Participantes Con Cáncer Colorrectal Metastásico Con Mutación BRAF V600E

Estimado Investigador:

La presente Carta de Cambios Administrativos del Protocolo (PACL, por sus siglas en inglés) tiene por objeto notificarle los siguientes cambios administrativos y aclaraciones de la Enmienda 3 del protocolo de BREAKWATER (C4221015) (24 de febrero de 2021).

Pfizer Inc. no considera que la aclaración planificada sea importante, ya que no existe un efecto significativo sobre la seguridad o la integridad física o mental del participante del ensayo, sobre el valor científico del ensayo, sobre la realización o gestión del ensayo, ni sobre la calidad o la seguridad de ninguno de los medicamentos en investigación utilizados en el ensayo, y, por lo tanto, no forma parte de una enmienda formal.

La redacción en las secciones a continuación no es coherente con el requisito de registrar las muertes causadas por la progresión de la enfermedad. La Sección 8.3.7 se modificará de la siguiente manera (cambio ilustrado por el texto tachado/subrayado) para fines de coherencia con el Apéndice 10.3.2:

Sección 8.3.7 - Eventos Relacionados con la Enfermedad y/o Resultados Relacionados con la Enfermedad que no Califican como EA o EAS:

Los siguientes DRE son comunes en participantes con CCR avanzado y pueden ser serios o potencialmente mortales:

- Progresión de la Enfermedad.

  La progresión de la neoplasia maligna ~~(incluidos los resultados mortales)~~, si se documenta mediante el uso de un método adecuado (por ejemplo, según los criterios RECIST para tumores sólidos), se designará como progresión de la enfermedad en el eCRF ~~y no se debe informar como un EA o EAS, a menos que se sospeche una relación causal con el tratamiento del estudio~~. Si el tumor maligno provoca un resultado mortal durante el estudio o dentro del periodo de recolección activa, el evento que deriva en la muerte se debe anotar como un EA en el CRF y como un EAS de Grado 5 según los CTCAE.

Apéndice 10.3.2 - Definición de EAS:

La progresión de la neoplasia maligna en estudio (incluidos los signos y síntomas de la progresión) no se debe informar como EAS, a menos que tenga un resultado mortal dentro del periodo de recopilación activa. La hospitalización como consecuencia de los signos y síntomas de la progresión de la enfermedad no se debe informar como un EAS. Si el tumor maligno provoca un resultado mortal durante el estudio o dentro del periodo de recolección activa, el evento que deriva en la muerte se debe anotar como un EA en el CRF y como un EAS de Grado 5 según los CTCAE.

RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT

UUID del Documento: 75ecff7e-8593-46e7-b54f-6648195545af

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

Si el protocolo requiere realizar cambios importantes en el futuro que sean aplicables a nivel global en todos los centros, los cambios no importantes descritos en esta carta se incorporarán en el protocolo enmendado.

No es necesaria la revisión/aprobación por parte de la Junta de Revisión Institucional/Comité de Ética (IRB/CE) antes de la implementación de la PACL. Informe a su IRB/CE sobre estos cambios, según sea necesario.

Atentamente,

[Firma: ilegible]

b92b6544-2ef9-4a5b-8f9e-87142e4e8794

Xiaosong Zhang, MD, PhD
Jefe Clínico Global
Desarrollo de Productos Globales, Pfizer Inc.

cc: Archivo Maestro del Ensayo

UUID del Documento: 75ecff7e-8593-46e7-b54f-6648195545af

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

RWS Life Sciences

Certification of Accuracy

October 13, 2022

This is to certify that the translation(s) of the document(s) indicated below is a/are true and correct rendition(s) from the source language into the target language(s) indicated below, with regard to content and format to the best of my knowledge and belief. The translations were performed in accordance with the established quality control procedures using qualified individuals and in accordance with generally recognized industry practices and standards.

RWS Life Sciences Project No.:	**221-K2274A-PFCD**
Requesting Company:	**Pfizer**
Source Filename(s):	**C4221015_PACL_Death_SAE_Collection_Oct2021**
Protocol No. or Reference No.:	C4221015
Source Language:	English
Target Language:	Spanish (Latin America)

Sincerely,

Eramis Gethers

Digitally signed by Eramis Gethers
DN: dc=local, dc=corptransinc, ou=RWS Life Sciences (LUZ), ou=Users, cn=Eramis Gethers, email=Eramis.Gethers@rws.com
Date: 2022.10.13 17:19:39 -04'00'

Name

RWS Life Sciences, Inc

Company

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

[Logotipo: Pfizer]

2021-12-17

RE: Aclaraciones y Cambios Administrativos del Protocolo para el Estudio C4221015 (BREAKWATER)

Estudio de Fase 3, Abierto, Multicéntrico y Aleatorizado de Encorafenib Más Cetuximab con o sin Quimioterapia, de Primera Línea, Comparado con la Terapia Estándar con una Fase Inicial de Seguridad de Encorafenib y Cetuximab Más Quimioterapia en Participantes con Cáncer Colorrectal Metastásico con Mutación BRAF V600E

Estimado Investigador:

La presente Carta de Cambios Administrativos del Protocolo (PACL) tiene por objeto notificarle los siguientes cambios administrativos y aclaraciones de la Enmienda 3 del protocolo C4221015 (24 de febrero de 2021).

Pfizer Inc. no considera que el cambio planificado sea sustancial, ya que no existe un efecto significativo sobre la seguridad ni sobre la integridad física o mental del participante del ensayo, sobre el valor científico del ensayo, la realización o gestión de él, ni sobre la calidad o seguridad de ningún medicamento en investigación utilizado en el ensayo y, por lo tanto, no forma parte de una enmienda formal.

El propósito de esta PACL es aclarar que bevacizumab se debe dispensar el Día 1 y el Día 15 si se administra en combinación con mFOLFOX6 o FOLFOXIRI en el Grupo C (Grupo de Control) del estudio. Este ciclo de 28 días de Q2W (p. ej., Día 1 y Día 15) se indica en la Tabla 13 Regímenes de Tratamiento (Fase 3, Grupo de Control [Grupo C]); sin embargo, se omitió involuntariamente en la Tabla 4 Cronograma de Actividades. Para fines de coherencia, se colocará una X en la Tabla 4 Cronograma de Actividades (Grupo de Control [Grupo C]: mFOLFOX6, FOLFIRI o FOLFOXIRI ± Bevacizumab) en la fila de administración de Bevacizumab (opcional), bajo la columna del Día 15. Consulte la edición subrayada a continuación.

	Período de Tratamiento (Cada Ciclo de 28 Días)	
	Día 1	Día 15
Administración de bevacizumab (opcional)	X	X

Si el protocolo requiere realizar cambios sustanciales en el futuro que se apliquen globalmente a todos los centros, los cambios no sustanciales descritos en esta carta se incorporarán al protocolo modificado.

No es necesaria la revisión/aprobación por parte de la junta de revisión institucional/comité de ética (JRI/CE) antes de la implementación de la PACL. Informe a su JRI/CEI sobre estos cambios, según sea necesario.

Atentamente,

[Firma: Xiaosong Zhang]

b92b6544-2ef9-4a5b-8f9e-87142e4e8794

Dr. Xiaosong Zhang
Líder Clínico Global
Desarrollo de Productos Globales, Pfizer Inc.
cc: Archivo Maestro del Ensayo

090177e199f1e4dc\Approved\Approved On: 13-Apr-2022 18:32 (GMT)

Identificador único universal del documento: 48be63b-4144-7e0a-ae32-38e7daa0668 RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

RWS Life Sciences

Certification of Accuracy

April 12, 2022

This is to certify that the translation(s) of the document(s) indicated below is a/are true and correct rendition(s) from the source language into the target language(s) indicated below, with regard to content and format to the best of my knowledge and belief. The translations were performed in accordance with the established quality control procedures using qualified individuals and in accordance with generally recognized industry practices and standards.

RWS Life Sciences Project No.:	221-D2205A-PFCD
Requesting Company:	Pfizer
Source Filename(s):	C4221015_PACL_Bevacizumab_Clarification_17Dec2021
Protocol No. or Reference No.:	C4221015
Source Language:	English
Target Language:	Spanish (LATAM)

Sincerely,

Eramis Gethers

Digitally signed by Eramis Gethers
DN: dc=local, dc=corptransinc, ou=RWS Life Sciences (LUZ), ou=Users, cn=Eramis Gethers, email=Eramis.Gethers@rws.com
Date: 2022.04.12 14:21:47 -04'00'

Name

RWS Life Sciences, Inc

Company

090177e199f1e4dc\Approved\Approved On: 13-Apr-2022 18:32 (GMT)

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

[Logotipo: Pfizer]

20 de diciembre de 2021

ASUNTO: Aclaraciones y Cambios Administrativos del Protocolo para el Estudio C4221015 (BREAKWATER)

Estudio de fase 3, abierto, multicéntrico y aleatorizado de encorafenib más cetuximab con o sin quimioterapia, de primera línea, comparado con el tratamiento estándar con una fase inicial de seguridad de encorafenib y cetuximab más quimioterapia en participantes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E

Estimado Investigador:

La presente Carta de Cambios Administrativos del Protocolo (PACL, por sus siglas en inglés) tiene por objeto notificarle los siguientes cambios y aclaraciones administrativas de la Enmienda 3 del Protocolo C4221015, con fecha 24 de febrero de 2021.

Pfizer Inc. no considera que el cambio planificado sea sustancial, ya que no existe un efecto significativo sobre la seguridad o la integridad física o mental del participante del ensayo, sobre el valor científico del ensayo, sobre la realización o gestión del ensayo, ni sobre la calidad o la seguridad de ninguno de los medicamentos en investigación utilizados en el ensayo y, por lo tanto, no forma parte de una enmienda formal.

Después de una revisión de todos los datos de la Preinclusión de Seguridad (SLI, por sus siglas en inglés), como se describe en la Sección 6.1.1 del protocolo, el Comité de Control de Datos Electrónico (CCDE) y el Comité de Dirección (SC, por sus siglas en inglés) determinaron que no hubo señales de seguridad de preocupación y que se podía proceder con el estudio según lo planificado. Como resultado de la revisión de datos de la SLI, el Grupo B constará de encorafenib más cetuximab (EC) en combinación con mFOLFOX6.

Se agregará la siguiente declaración a las Secciones 1.1 Resumen, Sección 2.1 Justificación del Estudio, Sección 4.2.1 Preinclusión de Seguridad y Sección 6.1.1 Preinclusión de Seguridad:

Después de una revisión de todos los datos de la SLI, el CCDE y el SC determinaron que no hubo señales de seguridad de preocupación y que se podía proceder con el estudio según lo planificado. Como resultado de la revisión de datos de la SLI, el Grupo B constará de EC en combinación con mFOLFOX6. Además, el Grupo C de tratamiento de Fase 3 constará de la elección del Investigador de mFOLFOX6 ± bevacizumab, FOLFOXIRI ± bevacizumab o CAPOX ± bevacizumab (consulte la Nota en la Tabla 13 del protocolo).

Si el protocolo requiere realizar cambios sustanciales en el futuro que se apliquen globalmente a todos los centros, los cambios no sustanciales descritos en esta carta se incorporarán al protocolo modificado.

No es necesaria la revisión o aprobación por parte de la Junta de Revisión Institucional (JRI, por sus siglas en inglés) o el Comité de Ética Independiente (CEI) (IRB/CEI) antes de la implementación de la PACL. Informe a su IRB/CEI sobre estos cambios, según sea necesario.

Atentamente,

[Firma: Xiaosong Zhang]

b92b6544-2ef9-4a5b-8f9e-87142e4e8794

Xiaosong Zhang, MD, PhD
Líder Clínico Global
Desarrollo de Productos Globales, Pfizer Inc.
cc: Archivo Maestro del Ensayo

090177e199f20959\Approved\Approved On: 13-Apr-2022 18:30 (GMT)

RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT
DocuUID: 486bff12e61-427b-84f7-7834f16bfec0

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

RWS Life Sciences

Certification of Accuracy

April 12, 2022

This is to certify that the translation(s) of the document(s) indicated below is a/are true and correct rendition(s) from the source language into the target language(s) indicated below, with regard to content and format to the best of my knowledge and belief. The translations were performed in accordance with the established quality control procedures using qualified individuals and in accordance with generally recognized industry practices and standards.

RWS Life Sciences Project No.:	221-D2200A-PFCD
Requesting Company:	Pfizer
Source Filename(s):	C4221015_PACL_ArmB_Decision_Wording-spa
Protocol No. or Reference No.:	C4221015
Source Language:	English
Target Language:	Spanish (LATAM)

Sincerely, Eramis Gethers

Digitally signed by Eramis Gethers
DN: dc=local, dc=corptransinc, ou=RWS Life Sciences (LUZ), ou=Users, cn=Eramis Gethers, email=Eramis.Gethers@rws.com
Date: 2022.04.12 14:59:57 -04'00'

Name
RWS Life Sciences, Inc
Company

090177e199f20959\Approved\Approved On: 13-Apr-2022 18:30 (GMT)

RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

Comunicaciones adjuntas

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

[Logotipo: Pfizer]

Pfizer Inc.
235 East 42nd Street
NY, NY 10017

2021-03-18

RE: Aclaraciones al Protocolo C4221015 de Pfizer (Estudio BREAKWATER)

ESTUDIO DE FASE 3, ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MÁS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LÍNEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E

Estimado Investigador:

Esta carta está prevista para proporcionar orientación adicional sobre la administración concomitante de antagonistas del receptor NK1 y dexametasona como parte de regímenes antieméticos durante el tratamiento del estudio, con referencia a las siguientes secciones del protocolo:

1) 6.5.1.2 Sustratos e Inhibidores de CYP y UGT
2) 6.5.2 Terapia Concomitante Prohibida

La administración concomitante de los antagonistas del receptor NK1 rolapitante y fosaprepitante se permite según el protocolo sin modificaciones de la dosis de encorafenib ya que no inhiben ni son un inhibidor débil de CYP3A4, respectivamente.

Administración concomitante de aprepitante *p.o.* (inhibidor moderado de CYP3A4) se permite por protocolo en pacientes que reciben FOLFOX, pero la dosis de encorafenib se debe reducir durante 3 a 5 vidas medias. Esto significaría reducir la dosis de encorafenib a 150 mg una vez al día (reducción del 50%) cuando se coadministra con aprepitante *p.o.* El período de reposo farmacológico es de 2 días después de la última dosis de aprepitante *p.o.* (3 vidas medias). El 3.er día después de la última dosis de aprepitante, se puede reanudar el tratamiento con 300 mg de encorafenib una vez al día.

Dexametasona (de 2 mg a 20 mg) con administración intermitente o a corto plazo mostró una inducción débil de CYP3A4 (base de datos DIDB, https://didb.druginteractionsolutions.org/). Por protocolo, se permite la administración concomitante de dexametasona cuando se administra como antiemético.

No dude en comunicarse con su supervisor o con Pfizer directamente si tiene alguna pregunta.

090177e199f2de5b\Approved\Approved On: 13-Apr-2022 18:30 (GMT)

[1] Facsímil de la Firma Digital Original

Identificador Único Universal del Documento:
0b7f9785-a17e-446c-8a2f-cb3d2b0eadea

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

[Logotipo: Pfizer]

Pfizer Inc.
235 East 42nd Street
NY, NY 10017

Atentamente,

[Firma: Alessandra Di Pietro]

851f6ffd-933f-42f3-9283-bf7cefcc9aea

Dra. Alessandra di Pietro
Líder Clínica Global

cc: Archivo Maestro del Ensayo

090177e199f2de5b\Approved\Approved On: 13-Apr-2022 18:30 (GMT)

Identificador Único Universal del Documento:
0b7f9785-a17e-446c-8a2f-cb3d2b0eadea

MSB

Reporte de Validación con Fecha del: 2021-03-18 12:08:032-0400

1 [Icono]

Nombre Común del Sujeto	TAIGLE LLC
Nombre Distintivo del Sujeto	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO=operations@msbdocs.com,CN=TAIGLE LLC,OU=MSB,O=TAIGLE LLC,L=Irvine,ST=California,C=US
Correo Electrónico	operations@msbdocs.com
N.º de Serie	194824824865557124007726141921799349 53
Nombre Distintivo del Emisor	NOMBRE COMÚN=AC del cliente de clase 3 de Entrust - SHA256,OU=(c) 2015 Entrust, Inc. - solo para uso autorizado,OU=Ver www.entrust.net/legal-terms,O=Entrust, Inc.,C=US
Hora de la Firma	2021-03-18 12:07:014-0400

[Icono] La cadena del Certificado se incorporó satisfactoriamente en un Certificado Raíz de Confianza.

[Icono] La identidad del Firmante es válida.

[Icono] El Documento no se ha modificado desde su firma.

090177e199f2de5b\Approved\Approved On: 13-Apr-2022 18:30 (GMT)

Esta página fue agregada al documento original por el Servicio de Validación (SVS) de MSB como parte del proceso para convertir el contenido del cuadro de firma activo en texto inactivo. Se genera un reporte de validación completo

Identificador Único Universal del Documento:
0b7f9785-a17e-446c-8a2f-cb3d2b0eadea

de cada firma y se realiza una referencia cruzada con una anotación numérica al pie de página.

Reporte de Seguimiento de Auditoría

Fecha	Usuario	Documento	Acción	Detalles
2021-03-18 12:04:054-0400	Sherry Wang		Iniciado	El custodio constituyó el ePak satisfactoriamente. Identificador Único Universal del Usuario: 6fc86999-fe1a-4b22-ada5-8988727e17af Correo Electrónico del Usuario: [redacted]
2021-03-18 12:04:055-0400	Alessandra Di Pietro		Solicitud Enviada	Solicitud de firma enviada al destinatario del ePak. Identificador Único Universal del Usuario: 851f6ffd-933f-42f3-9283-bf7cefcc9aea Correo Electrónico del Usuario: [redacted]
2021-03-18 12:07:004-0400	Alessandra Di Pietro	C4221015 Estimado Investigador Letter_NK1RA use_18MAR2021.pdf	Documento Revisado	Documento revisado por el firmante. Identificador Único Universal del Usuario: 851f6ffd-933f-42f3-9283-bf7cefcc9aea Correo Electrónico del Usuario: [redacted] Identificador Único Universal del Documento: 0b7f9785-a17e-446c-8a2f-cb3d2b0eadea
2021-03-18 12:07:014-0400	Alessandra Di Pietro	C4221015 Estimado Investigador Letter_NK1RA use_18MAR2021.pdf	Firmado	El destinatario firmó el documento sin comentarios. Comentarios: Ninguno Motivo: Ninguno Identificador Único Universal del Usuario: 851f6ffd-933f-42f3-9283-bf7cefcc9aea Correo Electrónico del Usuario: [redacted] Identificador Único Universal del Documento: 0b7f9785-a17e-446c-8a2f-cb3d2b0eadea
2021-03-18 12:07:014-0400	Sherry Wang		Completado	El custodio del flujo de trabajo completó el ePak satisfactoriamente. Identificador Único Universal del Usuario: 6fc86999-fe1a-4b22-ada5-8988727e17af Correo Electrónico del Usuario: [redacted]

090177e199f2de5b\Approved\Approved On: 13-Apr-2022 18:30 (GMT)

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

RWS Life Sciences

Certification of Accuracy

April 13, 2022

This is to certify that the translation(s) of the document(s) indicated below is a/are true and correct rendition(s) from the source language into the target language(s) indicated below, with regard to content and format to the best of my knowledge and belief. The translations were performed in accordance with the established quality control procedures using qualified individuals and in accordance with generally recognized industry practices and standards.

RWS Life Sciences Project No.:	221-D2204A-PFCD
Requesting Company:	Pfizer
Source Filename(s):	C4221015 Dear Investigator Letter_NK1RA use_18MAR2021
Protocol No. or Reference No.:	C4221015
Source Language:	English
Target Language:	Spanish (LATAM)

Sincerely, Eramis Gethers

Digitally signed by Eramis Gethers
DN: dc=local, dc=corptransinc, ou=RWS Life Sciences (LUZ), ou=Users, cn=Eramis Gethers, email=Eramis.Gethers@rws.com
Date: 2022.04.13 11:55:25 -04'00'

Name
RWS Life Sciences, Inc
Company

090177e199f2de5b\Approved\Approved On: 13-Apr-2022 18:30 (GMT)

[Logotipo: Pfizer]

9 de mayo de 2022

Asunto: Todos los Investigadores que participaron en los ensayos clínicos patrocinados por Pfizer con Encorafenib

Estimado Investigador:

El propósito de este comunicado es informarle sobre una solicitud que recibimos de la Agencia Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios de Bélgica (Federal Agency for Medicines and Health Products, FAMHP) con respecto al informe de eventos de "erupción" en los participantes que recibieron encorafenib, ya sea solo o en combinación. Dado que la erupción es una de las toxicidades cutáneas más frecuentemente observadas y conocidas informadas respecto de encorafenib, es importante caracterizar estos eventos de la forma más específica posible. Por lo tanto, solicitamos que todos los investigadores que participaron en los ensayos clínicos patrocinados por Pfizer con encorafenib informen cualquier evento de erupción observado con el término más específico que indique la etiología subyacente (p. ej., erupción papular, erupción prurítica, erupción folicular) en lugar de un término no específico (p. ej., erupción). Un informe más específico permitirá a Pfizer identificar mejor estos eventos en la Información de Seguridad de Referencia (ISR) observando el Reglamento de Ensayos Clínicos (REGLAMENTO DE ENSAYOS CLÍNICOS (UE) № 536/2014 Preguntas y Respuestas – enero de 2022) para fines informativos regulatorios.

Si tiene alguna pregunta sobre este comunicado, no dude en ponerse en contacto con su representante local del estudio o conmigo.

Agradecemos su pronta implementación de esta solicitud.

Atentamente.

[Firma: Ilegible] 2022-05-09 16:02:040-0400

126e2c28-e094-4db8-af6d-af5196d5be70

Dr. Keith Wilner

RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT

UUID del Documento: ac97e6cf-5412-49fd-9441-a97540c3ac7a

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

RWS Life Sciences

Certification of Accuracy

October 13, 2022

This is to certify that the translation(s) of the document(s) indicated below is a/are true and correct rendition(s) from the source language into the target language(s) indicated below, with regard to content and format to the best of my knowledge and belief. The translations were performed in accordance with the established quality control procedures using qualified individuals and in accordance with generally recognized industry practices and standards.

RWS Life Sciences Project No.:	**221-K2196A-PFCD**
Requesting Company:	**Pfizer**
Source Filename(s):	**DIL Encore and Rash Events 9 May 2022**
Protocol No. or Reference No.:	**C4221015**
Source Language:	**English**
Target Language:	**Spanish (Latin America)**

Sincerely, Eramis Gethers

Digitally signed by Eramis Gethers
DN: dc=local, dc=corptransinc, ou=RWS Life Sciences (LUZ), ou=Users, cn=Eramis Gethers, email=Eramis.Gethers@rws.com
Date: 2022.10.13 12:41:51 -04'00'

Name
RWS Life Sciences, Inc
Company

[Logotipo: ESTUDIO BREAKWATER]

[Logotipo: Pfizer]

Carta Informativa al Investigador (DIL)

Fecha: 02 de noviembre de 2021

RE: Recomendaciones de fase 3 para el estudio BREAKWATER (C4221015), UN ESTUDIO DE FASE 3, ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MÁS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LÍNEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E

Estimado Investigador:

Pfizer evaluó los datos de los pacientes inscritos en la Preinclusión de Seguridad (SLI, por sus siglas en inglés) del estudio BREAKWATER con los miembros del Comité de Monitoreo de Datos Externo (CCDE) el 22 y el 29 de octubre de 2021, y con los miembros del Comité de Dirección (SC, por sus siglas en inglés) el 26 y el 28 de octubre de 2021.

Se determinó que no había señales de seguridad de preocupación y que el estudio podía proceder a la Fase 3 según lo planificado. Además, después de la revisión de la totalidad de los datos de la SLI (seguridad, eficacia y FC), se determinó que el régimen de la Cohorte 2 (encorafenib + cetuximab + mFOLFOX6) de la SLI se evaluará en el Grupo B de la sección de Fase 3.

En Resumen:

- El estudio puede proceder a la Fase 3
- El Grupo B de tratamiento de Fase 3 constará de encorafenib + cetuximab + mFOLFOX6
- El Grupo C de tratamiento de Fase 3 constará de la elección del investigador de mFOLFOX6 ± bevacizumab, FOLFOXIRI ± bevacizumab o CAPOX ± bevacizumab.

Entregue a su IRB/CEI esta información, según sea necesario. No es necesaria la revisión/aprobación por parte de la IRB/CE antes de la implementación de la DIL en ciertos países; sin embargo, de acuerdo con la regulación local, algunos países requieren aprobación/notificación regulatoria antes de comenzar la Fase 3. **El CRA de su PPD le enviará la carta de activación del centro que confirmará cuándo puede comenzar la selección en la Fase 3 del estudio.** Gracias por sus constantes esfuerzos con este importante estudio.

Atentamente,

[Firma: ilegible]

b92b6544-2ef9-4a5b-8f9e-87142e4e8794

Susan (Xiaosong) Zhang MD, PhD
Jefe Clínico Global, Cáncer Colorrectal
GPD Oncology
cc: Archivo Maestro del Ensayo

Identificador Único Universal del Documento: c118d381-2cb3-4118-8a54-8c975f1eb02c

RWS Life Sciences

Certification of Accuracy

October 13, 2022

This is to certify that the translation(s) of the document(s) indicated below is a/are true and correct rendition(s) from the source language into the target language(s) indicated below, with regard to content and format to the best of my knowledge and belief. The translations were performed in accordance with the established quality control procedures using qualified individuals and in accordance with generally recognized industry practices and standards.

RWS Life Sciences Project No.:	**221-K2274A-PFCD**
Requesting Company:	**Pfizer**
Source Filename(s):	**C4221015 Dear_Investigator_Phase3_ArmB_2Nov**
Protocol No. or Reference No.:	C4221015
Source Language:	**English**
Target Language:	**Spanish (Latin America)**

Sincerely,

Eramis Gethers

Digitally signed by Eramis Gethers
DN: dc=local, dc=corptransinc, ou=RWS Life Sciences (LUZ), ou=Users, cn=Eramis Gethers, email=Eramis.Gethers@rws.com
Date: 2022.10.13 17:26:13 -04'00'

Name

RWS Life Sciences, Inc

Company

RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

[Logotipo: ESTUDIO BREAKWATER]

Fecha: 2022-05-31

Asunto: Pfizer, BREAKWATER (C4221015) Estudio De Fase 3, Abierto, Multicéntrico Y Aleatorizado De Encorafenib Más Cetuximab Con O Sin Quimioterapia, De Primera Línea, Comparado Con El Tratamiento Estándar Con Una Fase Inicial De Seguridad De Encorafenib Y Cetuximab Más Quimioterapia En Participantes Con Cáncer Colorrectal Metastásico Con Mutación BRAF V600E

Estimados Investigadores:

El 20 de mayo de 2022, el Comité de Monitoreo de Datos Externo (E-DMC) se reunió en una sesión cerrada para revisar los datos de seguridad acumulados de conformidad con el estatuto del E-DMC.

El comité ha informado a los líderes de Pfizer la recomendación y que el estudio debe continuar como fue diseñado sobre la base de los datos revisados. No se observaron ni se indicaron conclusiones respecto de la seguridad.

Utilicen esta comunicación para cumplir con cualquier requisito interno relacionado con la presentación de informes del E-DMC sobre este estudio.

Gracias por su continuo apoyo a este estudio.

Atentamente.

El Equipo del Estudio BREAKWATER (C4221015)

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

RAMSI - *Informes semestrales presentados*

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

From: SUSARPfizer.ARG
To: ramsinac
Subject: ENCORAFENIB - Reporte semestral de seguridad período 12-MAY-2021 a 11-NOV-2021
Date: miércoles, 8 de diciembre de 2021 15:17:40
Attachments: BR Unblinded CTSUR 12-MAY-2021 11-NOV-2021 ENCORAFENIB (Braftovi).pdf
RAMSI_Argentina_periodico_Encorafenib_12-MAY-2021 11-NOV-2021.xls
image001.png

De nuestra mayor consideración:

Adjunto encontrarán un reporte de seguridad periódico, correspondiente a la droga Encorafenib y/o comparador utilizada en los siguientes ensayos clínicos, a saber:

Título del ensayo clínico ARRAY-818-201 (Expediente Nº 1-0047-0002-000479-19-2; Disposición N° DI-2019-7332-APN-ANMAT#MSYDS): “Ensayo de fase 2, abierto, aleatorizado, multicéntrico de encorafenib + binimetinib para evaluar un régimen de dosis estándar y de dosis alta en pacientes que tienen metástasis cerebrales de melanoma con BRAFV600 mutante.”

Título del ensayo clínico C4221016 (Expediente Nº 1-0047-0002-000857-21-6; Disposición N° DI-2021-4675-APN-ANMAT#MS): “Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego sobre los efectos de Encorafenib y Binimetinib más Pembrolizumab frente a placebo más Pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o melanoma localmente avanzado irresecable con mutación V600E/K en BRAF positiva”

Sin otro particular, saludo atentamente.

Pfizer Argentina | Drug Safety Unit

Edificio Lumina
Colectora Panamericana Km 14, 1804, 1° piso, Sector “B” lado Sur.
Villa Adelina, CP (B1607EEV), Provincia de Buenos Aires

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

Intentionally left blank

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

Intentionally left blank

ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

From:	SUSARPfizer.ARG
To:	ramsinac@anmat.gob.ar
Cc:	Martinez, Lucas Agustin; Urbina, Lorena; Ferraris, Maria Virginia
Subject:	ENCORAFENIB - Reporte semestral de seguridad período 12-NOV-2021 al 11-MAY-2022
Date:	lunes, 27 de junio de 2022 12:23:31
Attachments:	BR Unblinded CTSUR 12-NOV-2021 11-MAY-2022 ENCORAFENIB (BRAFTOVI) .pdf Planilla RAMSI Argentina periodico Encorafenib 12-NOV-2021 al 11-MAY-2022.xls image001.png

De nuestra mayor consideración:

Adjunto encontrarán un reporte de seguridad periódico, correspondiente a la droga Encorafenib y/o comparador utilizada en los siguientes ensayos clínicos, a saber:

Título del ensayo clínico ARRAY-818-201 (Expediente Nº 1-0047-0002-000479-19-2; Disposición N° DI-2019-7332-APN-ANMAT#MSYDS): “Ensayo de fase 2, abierto, aleatorizado, multicéntrico de encorafenib + binimetinib para evaluar un régimen de dosis estándar y de dosis alta en pacientes que tienen metástasis cerebrales de melanoma con BRAFV600 mutante.”

Título del ensayo clínico C4221015 (Expediente Nº 1-0047-0002-000947-21-7; Disposición N° DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS): “ESTUDIO DE FASE 3, ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MÁS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LÍNEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E”.

Título del ensayo clínico C4221016 (Expediente Nº 1-0047-0002-000857-21-6; Disposición N° DI-2021-4675-APN-ANMAT#MS): “Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego sobre los efectos de Encorafenib y Binimetinib más Pembrolizumab frente a placebo más Pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o melanoma localmente avanzado irresecable con mutación V600E/K en BRAF positiva”

Sin otro particular, saludo atentamente.

María Virginia Ferraris
Safety Officer
Pfizer Argentina
Drug Safety Unit



ETMF Copy of: 620.01|C4221015|31-Oct-2022 | InQC | 18-Sep-2023 1:01:19 PM|ARGENTINA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Documentación Complementaria

Número: RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 31 de Octubre de 2022

Referencia: Informe periódico, informe de desvío, informe final firmado por el investigador

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.31 12:12:42 -03:00

CAROLA TONDO - [redacted]
en representación de
PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA -
[redacted]

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.31 12:12:43 -03:00

Pfizer S.R.L.
Carlos Berg, 3669,
Buenos Aires, Argentina
Tel. (5411) 4788 7000
Fax. (5411) 4788-7031

Pfizer S.R.L.

Buenos Aires, Marzo 2023

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y GESTIÓN DEL REGISTRO DE MEDICAMENTOS
Departamento de Ensayos Clínicos
ANMAT
S / D

Ref.: Informe de Desvío

Ensayo Clínico denominado: Estudio de fase 3, abierto, multicéntrico y aleatorizado de encorafenib más cetuximab con o sin quimioterapia, de primera línea, comparado con el tratamiento estándar con una fase inicial de seguridad de encorafenib y cetuximab más quimioterapia en participantes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E. Código de protocolo C4221015 aprobado por Disposición autorizante 8644/2021.

De nuestra mayor consideración:

PFIZER S.R.L. se dirige a esta Dirección, y por su intermedio a quien corresponda, a efectos de presentar un informe de desvío EFCA 5 con EFCA 5.1 y 5.2 completo y firmado por el investigador, con el fin de responder a las observaciones oportunamente recibidas al expediente EX-2023-18382434- -APN-DERM#ANMAT, donde se notificó la suspensión del reclutamiento en el centro N°1319 Instituto Médico Especializado Alexander Fleming, IP: Dr. Juan Manuel O´Connor, para el estudio clínico de referencia.

Además, a continuación, las respuestas para cada pregunta:

Pregunta 1
Estado de actual en la implementación del plan de acción propuesto por el patrocinador adjuntando constancias de los entrenamientos solicitados.

Respuesta 1

1. Data Management:
Pacientes No Ingresados a InForm: Todos los pacientes en IMPALA deben estar en InForm. En este momento hay 12 pacientes en IMPALA, pero solo hay 7 en InForm– COMPLETADO.
Por favor ingresar los pacientes faltantes, y todas las visitas correspondientes que hayan realizado: 13191007, 13191009, 13191010, 13191011 and 13191012 – EN CURSO.

1. Falta de PI Signature en los CRFs: Dr. O'Connor debe entrar a InForm y firmar los pacientes que se encuentran ahora. – PENDIENTE.
2. Contestar los Open Queries – 28 queries abiertos. – EN CURSO.
3. Ponerse al día en Ingreaso de Datos – todos los datos pendientes deben ser ingresados (visitas, AEs, ConMeds). Completar todos los Missing Pages (88 CRFs) y las Incomplete Pages (10 CRFs). – EN CURSO.

En este momento solo 1 persona de su equipo tiene acceso para ingresar datos a InForm (Juan Ignacio Reyna) – por esto le pedimos que delegue más personal para esta tarea, teniendo en mente que esa persona deberá realizar el training de Firecrest para obtener acceso. – 2 personas con acceso Data Entry. COMPLETADO
2. Entrenamientos en Firecrest: Se adjunta el reporte de Firecrest con el estado actual de entrenamientos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ETMF Copy of: 757.01|C4221015|07-Mar-2023 | Active | 19-Sep-2023 8:36:46 AM|ARGENTINA

Pfizer S.R.L.
Carlos Berg, 3669,
Buenos Aires, Argentina
Tel. (5411) 4788 7000
Fax. (5411) 4788-7031

3. Fichas Médicas:
"Necesitamos que el Dr. O'Connor y el equipo se comprometan a tener todas las fichas clinicas disponibles para el comienzo de las visitas de monitoreo, de manera de que la CRA pueda monitorear a los pacientes y realizar Source Document Verification en la próxima IMV el 02Feb23.
La Monitora le enviará la lista de los pacientes que serán revisados en la Confirmation Letter con antelación, para que su equipo pueda organizar la disponibilidad de las Fichas."
RESUELTO – fichas estuvieron disponibles en Visita de Monitoreo del 02Feb23.

4. Diarios de Paciente:
"Necesitamos que el Dr. O'Connor y el equipo se comprometan a tener todas los diarios de pacientes que han sido usados por los pacientes activos en cada Ciclo, y disponibles para la revisión de la CRA en la IMV del 02Feb23."
RESUELTO.

5. Evaluación de Criterios de inclusión/Exclusión y Proceso de Randomización por Protocolo:
Debido a lo sucedido:
- Paciente 13191002 fue aprobado por Medical Monitor, pero no cumple criterio INCL 11.
- Paciente 13191008, randomizado solo con reporte de laboratorio local, y dosificado ese mismo día, sin esperar resultados de Central Lab.
CRA realizará un re-entrenamento al PI y a los SubInv en criterios de INCL/EXCL y proceso de randomización por protocolo, usando la presentación de la Visita de Inicio. Este re-entrenamiento se hará durante la IMV del 02Feb23 y será registrado en un Training Log, con firma de PI y SubInv.
RESUELTO.

6. Reporte de Eventos Adversos:
PI, SubInv, SC y personal de Data Entry serán re-entrenados en reporte de Eventos Adversos por parte de la CRA, usando la presentación de la Visita de Inicio. Este re-entrenamiento será registrado en Training Log.
Todos los Eventos Adversos en las Fichas Clínicas deben ser ingresados en InForm para más tardar la IMV del 02Feb23.
EN CURSO, eventos adversos serios fueron reportados, pendientes eventos adversos no-serios.

7. Aumentar el número de días de cada IMV:
"Les pedimos estar disponibles para una Visita de Monitoreo de al menos 2 días – las próximas visitas están agendadas para el 02Feb23 y 02Mar23, les pedimos estar dispuestos a hacerlas de 2 días."
RESUELTO.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pfizer S.R.L.
Carlos Berg, 3669,
Buenos Aires, Argentina
Tel. (5411) 4788 7000
Fax. (5411) 4788-7031

Pfizer S.R.L.

Pregunta 2
Descripción de los desvios menores reiterados y desvios mayores que hayan afectado la seguridad o los derechos de los participantes. Se deberá incluir en esta descripción fecha de detección de los desvíos, análisis de causa raíz, medidas correctivas y medidas preventivas a implementar/implementadas.

Respuesta 2
La respuesta a la pregunta 2, se encuentra incluida en el formulario EFCA 5.2 adjunto en el expediente de informe de desvío.

Pregunta 3
Notificación al comité de ética e intervención realizada por el CEI adjuntando documentación respaldatoria en caso de corresponder.

Respuesta 3
Se adjunta acuse de recibo del CEI para:

- Notificación de suspensión de enrolamiento en el centro N°1319 Instituto Médico Especializado Alexander Fleming, IP: Dr. Juan Manuel O´Connor. Fecha: 07-Mar-2023.
- Formulario EFCA 5.2 completo y firmado por IP. Fecha: 07-Mar-2023.

Pregunta 4
Estado actual del enrolamiento en el centro.

Respuesta 4
Continúa suspendido el enrolamiento en el centro N°1319 Instituto Médico Especializado Alexander Fleming, IP: Dr. Juan Manuel O´Connor. El día 27-Mar-2023 se realizará una nueva visita de monitoreo y supervisión, con el fin de evaluar si cumple con los requisitos para continuar con la etapa de enrolamiento.

Sin otro particular, saludamos con la mayor referencia.

SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138

RE-2023-25752068-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ETMF Copy of: 757.01|C4221015|07-Mar-2023 | Active | 19-Sep-2023 8:36:46 AM|ARGENTINA

FORMULARIO EFCA 5.2

FORMULARIO EFCA5.2 V2	PRESENTACIÓN DE INFORME PERIÓDICO/FINAL Y COMUNICACIÓN DE DESVÍOS Código 111610/111611/111612

Información específica por investigador y centro de investigación		
Periodo comprendido	**26-Dic-2022 a 03-Mar-2023** - Informe Desvío	
Nombre del investigador	Juan Manuel Ramon O´Connor	
Nombre del centro	Instituto Médico Especializado Alexander Fleming	
Dirección del centro	Provincia	Ciudad Autónoma de Buenos Aires
	Departamento	Ciudad Autónoma de Buenos Aires
	Localidad	Ciudad Autónoma de Buenos Aires
	Calle y número	Crámer 1180
	Código postal	C1426ANZ
Título y fase del estudio	ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E, Protocolo C4221015	
Nº Disposición o nota de autorización del centro	DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS	
Fecha de incorporación del primer participante	18-Aug-2022	
Número de visitas de monitoreo en el **periodo**	- Visita de Monitoreo Presencial 26-Dic-2022 - Visita de Supervisión Pfizer Virtual 10-Ene-2023 - Visita de Monitoreo Presencial 02-Feb-2023 - Visita de Supervisión Pfizer 10-Feb-2023	
Detalle de cambios en la composición del CEI	Sin cambios	

Nota: si se trata de un informe final, completar con la información de todo el estudio.

Estado actual del estudio en el centro			
Nº participantes potenciales	2	Nº participantes en tratamiento	4
Nº participantes incorporados	12	Nº participantes post-tratamiento	0
N° de fallas de screening	8	N° participantes finalizados	0

Participantes discontinuados	Ninguno ☒
Código de participante	Motivo

Eventos adversos serios no RAMSI	Ninguno £
Código de participante	Descripción
13191003	Muerte por Progresión de Enfermedad (27-Sep-2022)
13191005	Sepsis Abdominal (19-Ene-2023)
13191008	Hospitalización Programada (12-Ene-2023)
13191008	Hospitalización Programada (26-Ene-2023)
13191008	Hospitalización Programada (09-Feb-2023)
13191010	Dolor Abdominal (09-Ene-2023)

Desvíos mayores y desvíos menores reiterados	Ninguno £
Código de participante	Descripción
13191001	Fecha de detección del desvío: 26-Dic-2022 Desvio Mayor

	Descripción: Nuevo ICF (11Jul22 V5.5.5) no firmado por el paciente en la siguiente visita luego de que el ICF estuviera disponible. Fecha de Inicio del Desvio: 28-Nov-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Dec-2022. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con el PI en la Visita de Monitoreo del 26-Dic-2022, y se identificó que la causa fue que una nueva Coordinadora no estaba al tanto del correcto proceso de re-consentimiento. Se indicó re-entrenar a esta Coordinadora. Paciente firmó el ICF en la siguiente visita. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Se completó el re-entrenamiento a la Coordinadora. Paciente firmó el ICF en la siguiente visita. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol, completando los entrenamientos disponibles y proveidos por el Patrocinador, sabiendo que pueden recurrir a la Monitora por ayuda.
13191001	Fecha de detección del desvío: 26-Dic-2022 Desvio Menor Reiterado Descripción: No se cumplió con ALCOA; Imágenes no documentadas o archivadas con el documento fuente; sin ingreso de datos; Reports de Lab Central sin firma ni fecha de evaluación. Fecha de Inicio del Desvio: 18-Aug-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 26-Dec-2022. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: Monitora pide que se archiven las imágenes, e ingresar aclaraciones en el documento fuente. Firmar y fechar reportes de lab. Desviaciones fueron discutidas con PI y SubInv, y se re-entrenó en la importancia de documentar todos los procedimientos de manera contemporánea. Medidas correctivas implementadas por el investigador: SubInv confirmó que los reportes de lab si habían sido evaluados para confirmar seguridad del paciente antes de administración de la droga, y que las imágenes también se evaluaron apenas obtenidas. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Que los laboratorios que se evaluan para seguridad son todos y están evolucionados y/o evaluados en cada visita. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Imprimir reportes finales de laboratorio: fechar y firmar; mismo proceso con imágenes.
13191002	Fecha de detección del desvío: 26 Dic 2022 Desvio Mayor Descripción: Nuevo ICF (11Jul22 V5.5.5) no firmado por el paciente en la siguiente visita luego de que el ICF estuviera disponible. Fecha de Inicio del Desvio: 29-Nov-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Dec-2022. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con el PI en la Visita de Monitoreo del 26-Dic-2022, y se identificó que la causa fue que una nueva Coordinadora no estaba al tanto del correcto proceso de re-consentimiento. Se indicó re-entrenar a esta Coordinadora. Paciente firmó el ICF en la siguiente visita. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Se completó el re-entrenamiento a la Coordinadora. Paciente firmó el ICF en la siguiente visita.

	Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol.
13191002	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: Paciente no cumple con criterio de Inclusión 11, pero fue randomizado. Documento Fuente confirma que paciente recibió tratamiento adjuvante, pero no menciona que el paciente tenía evidencia de recurrencia de la enfermedad durante o dentro de 6 meses de la última dosis. Esta información fue completada en el Pfizer Eligibility Form y aprobado por el Patrocinador para ser randomizado el 27Sep22. Fecha de inicio del desvío: 27-Sep-2022 Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 02-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con la SubInv (PI estaba de vacaciones). Personal del centro re-entrenado en revisión de criterios de elegibilidad. Medidas correctivas implementadas por el investigador: SubInv evaluó la condición del paciente y refirió y confirmó que no se encuentran riesgos a la salud y seguridad del paciente. Medidas preventivas implementadas por el investigador:Reentrenamiento del personal. Llenado del Elegibility Form realizado por SubInv.
13191007	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: En el proceso de consentimiento (ICF 11Jul22, V5.5.5) datos necesarios según BPC, reglas de ANMAT (como nombre del protocolo, si una copia se entregó), no fueron documentadas en el proceso de consentimiento. Fecha de inicio del desvío: 28-Nov-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con la SubInv nuevamente, ya que un re-entrenamiento en proceso de consentimiento ya había ocurrido en la visita de monitoreo anterior. Se pidió corregir y completar la documentación de como ocurrió el proceso de consentimiento. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Revisión del proceso de consentimiento y su documentación por parte de quien lo realiza. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente según su rol pare desempeñar sus funciones. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol, completando los entrenamientos disponibles y provistos por el Patrocinador, sabiendo que pueden recurrir a la Monitora por ayuda.
13191008	Desvío mayor. Descripción: Evento Adverso Serio Hospitalización Programada del 09Feb23 no reportado dentro de las 24 horas desde toma de conocimiento. La fecha de toma de conocimiento no se encuentra. Fecha de inicio del desvío: 09-Feb-2023 Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 09-Feb-2023.

	Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora revisó el proceso de reporte de EAS, y el personal tuvo problemas para notificarlo usando el sistema del Patrocinador PSSA. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Revisión de materiales de reporte de EAS, y uso del sistema de reporte de EAS del Patrocinador (PSSA). SubInv con acceso a PSSA para evitar reportes de EAS retrasados. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol. Tener más de 1 SubInv con acceso al PSSA.
13191009	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: En el proceso de consentimiento (ICF 11Jul22, V5.5.5) datos necesarios según BPC, reglas de ANMAT (como nombre del protocolo, si una copia se entregó), no fueron documentadas en el proceso de consentimiento. Fecha de inicio del desvío: 16-Dic-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con la SubInv nuevamente, ya que un re-entrenamiento en proceso de consentimiento ya había ocurrido en la visita de monitoreo anterior. Se pidió corregir y completar la documentación de como ocurrió el proceso de consentimiento. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Revisión del proceso de consentimiento y su documentación por parte de quien lo realiza. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente según su rol pare desempeñar sus funciones. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol, completando los entrenamientos disponibles y provistos por el Patrocinador, sabiendo que pueden recurrir a la Monitora por ayuda.
13191010	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: Evento Adverso Serio Dolor abdominal no reportado dentro de las 24 horas desde toma de conocimiento. El EAS fue descrito en la ficha clínica, pero no reportado al Patrocinador. Paciente retiró consentimiento. Fecha de inicio del desvío: 10-Ene-2023. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 09-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con la SubInv (PI estaba de vacaciones). Personal del centro tendrá un re-entrenamiento en reportes de EAS en próxima Visita de Monitoreo, además de re-entrenamiento realizado telefónicamente en el uso del sistema de reporte de EAS. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Revisión de materiales de reporte de EAS, y uso del sistema de reporte de EAS del Patrocinador (PSSA). Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol. Tener más de 1 SubInv con acceso al PSSA.
13191012	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvio Mayor. Descripción: SubInv que firmó el ECF (11Jul22, V5.5.5) no es el mismo SubInv que document el proceso, y no hay mención de esta discrepancia en el documento fuente,

RE-2023-25752068-APN-DERM#ANMAT

	Fecha de Inicio del Desvio: 16-Dec-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora a discutir este hallazgo con el PI en la siguiente Visita de Monitoreo, planificada para el 27Mar23. Información entregada al PI en la Carta de Seguimiento enviada el 15Feb23. Se pide re-entrenar a los SubInv en el proceso de consentimiento. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Se completará el re-entrenamiento a los SubInv en el proceso de consentimiento y su correcta documentación.

Nota: Para comunicación de desvíos, se solicita adjuntar al formulario un informe detallado de los mismos.

Investigador **Firma, fecha y aclaración**	**Representante del patrocinador** **Firma, fecha y aclaración**
Dr. Juan Manuel O´Connor Oncología Clínica M.N. 102.684 ALEXANDER FLEMING 06/03/2023	7-Mar. 2023 PFIZER S.R.L. VERONICA P. SIMUNIC CO-DIRECTORA TECNICA APODERADA LEGAL

Gmail

Alejandra Tofalo [redacted]

RE: C4221015 - Informe de avance 26122022 a 03032023 - Elevación para su notificación

1 mensaje

CEIAF <ceiaf@alexanderfleming.org> 7 de marzo de 2023, 11:16
Para: Alejandra Tofalo [redacted]
Cc: Juan Manuel OConnor [redacted] Daiana Belen Perez <regulatorio@incoas.com.ar>, Maria Belen Calcagno [redacted]

Buenos días,

Recibido.

Saludos.-

IAF
INSTITUTO ALEXANDER FLEMING

Milena Sol Lareu
Secretaria Ejecutiva Comité de Ética
ceiaf@alexanderfleming.org

Cel. [redacted]

Instituto Alexander Fleming
Cramer 1180 · C.A.B.A.

www.alexanderfleming.org

De: Alejandra Tofalo [redacted]
Enviado el: lunes, 6 de marzo de 2023 20:42
Para: Comite de Etica <ceiaf@alexanderfleming.org>

CC: Juan Manuel OConnor [redacted] Daiana Belen Perez <regulatorio@incoas.com.ar>; Maria Belen Calcagno [redacted]
Asunto: C4221015 - Informe de avance 26122022 a 03032023 - Elevación para su notificación

Estimado Dr Mordoh,

Se eleva para su notificación del estudio C4221015 IP Dr O´ connor:

Informe de avance periodo 26/12/2022 al 03/03/2023

Solicito a ud por favor acuse de recibo.

Saludos cordiales,

Alejandra

María Alejandra Tofalo

SSU & Regulatory Specialist I| Senior Start-Up & Regulatory - INCOAS

Instituto Médico Especializado Alexander Fleming

Crámer 1180 Ciudad Autónoma Buenos Aires, **C1426ANZ | Argentina**

NUEVA ENTRADA PARA MONITORES Y RECEPCIÓN DE MATERIALES: Conesa 1075 - Ciudad Autónoma Buenos Aires, C1426ANZ | Argentina

TE 5411 3221 8900 int 8123/8122 - Nuevos internos -

Cel [redacted]

Fax 5411 3221-8956

Gmail

Alejandra Tofalo [redacted]

RE: Pfizer, C4221015, Argentina, Site 1319 PI O'Connor, Suspensión de Enrollamiento/Enrollment Hold - 12-Jan-2023- Elevación para su notificación

1 mensaje

CEIAF <ceiaf@alexanderfleming.org> 7 de marzo de 2023, 10:49
Para: Alejandra Tofalo [redacted]
Cc: Juan Manuel OConnor [redacted] Maria Belen Calcagno [redacted]
Daiana Belen Perez <regulatorio@incoas.com.ar>

Buenos días,

Recibido.

Saludos.-

IAF
INSTITUTO ALEXANDER FLEMING

Milena Sol Lareu
Secretaria Ejecutiva Comité de Ética
ceiaf@alexanderfleming.org
Cel. [redacted]

Instituto Alexander Fleming
Cramer 1180 · C.A.B.A.
www.alexanderfleming.org

De: Alejandra Tofalo [redacted]
Enviado el: viernes, 3 de marzo de 2023 20:34
Para: Comite de Etica <ceiaf@alexanderfleming.org>

CC: Juan Manuel OConnor [redacted] Maria Belen Calcagno [redacted] Daiana Belen Perez <regulatorio@incoas.com.ar>

Asunto: Pfizer, C4221015, Argentina, Site 1319 PI O'Connor, Suspensión de Enrollamiento/Enrollment Hold - 12-Jan-2023- Elevación para su notificación

Estimado Dr Mordoh,

Se notifica a vuestro comité del estudio C4221015 IP Dr O´ connor:

- La suspensión de enrolamiento de parte del sponsor y el acta que este mismo ha presentado en ANMAT.

Solicito a ud por favor acuse de recibo.

Saludos cordiales,

Alejandra

María Alejandra Tofalo

SSU & Regulatory Specialist I| Senior Start-Up & Regulatory - INCOAS

Instituto Médico Especializado Alexander Fleming

Crámer 1180 Ciudad Autónoma Buenos Aires, **C1426ANZ | Argentina**

NUEVA ENTRADA PARA MONITORES Y RECEPCIÓN DE MATERIALES: Conesa 1075 - Ciudad Autónoma Buenos Aires, C1426ANZ | Argentina

TE 5411 3221 8900 int 8123/8122 - Nuevos internos -

Cel [redacted]

Fax 5411 3221-8956

Study Assignment	Full Name	Role	Site	Training	Completion Status	Completion Date
ACTIVE	Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Good Clinical Practice for Investigational Site Staff	Completed	04-Jan-2022
ACTIVE	Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Signatures	Completed	24-Feb-2022
ACTIVE	Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Data Entry	Completed	24-Feb-2022
ACTIVE	Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site Training (V7: Feb 2023)	Completed	28-Aug-2022
ACTIVE	Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	30-Nov-2022
ACTIVE	Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Pathology Report Training	Completed	21-Feb-2023
ACTIVE	Carrizo Amendola, Leandro	Site Pharmacist	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 3, 24 February 2021	Completed	18-Jul-2022
ACTIVE	Carrizo Amendola, Leandro	Site Pharmacist	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	18-Jul-2022
ACTIVE	Carrizo Amendola, Leandro	Site Pharmacist	1319(Ongoing)	Impala V2.0	Completed	22-Jul-2022
ACTIVE	Martinez, Ivan Gonzalo	Coordinator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site Training (V7: Feb 2023)	Not Started	
ACTIVE	Martinez, Ivan Gonzalo	Coordinator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Not Started	
ACTIVE	Martinez, Ivan Gonzalo	Coordinator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Data Entry	Completed	03-Nov-2022
ACTIVE	Martinez, Ivan Gonzalo	Coordinator	1319(Ongoing)	Impala V2.0	Completed	03-Nov-2022
ACTIVE	Perez, Daiana	Coordinator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site Training (V7: Feb 2023)	Not Started	
ACTIVE	Perez, Daiana	Coordinator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	In Progress	
ACTIVE	Retamuza, María Paula	Coordinator	1319(Ongoing)	Good Clinical Practice for Investigational Site Staff	Completed	12-Apr-2021
ACTIVE	Retamuza, María Paula	Coordinator	1319(Ongoing)	Impala V2.0	Completed	27-Jul-2022
ACTIVE	Retamuza, María Paula	Coordinator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	28-Jul-2022
ACTIVE	Retamuza, María Paula	Coordinator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site Training (V7: Feb 2023)	Completed	07-Feb-2023
ACTIVE	Reyna, Juan Ignacio	SIRIUS Contact	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site Training (V7: Feb 2023)	Completed	12-Jun-2022
ACTIVE	Reyna, Juan Ignacio	SIRIUS Contact	1319(Ongoing)	SIRIUS for Safety Reporting Training	Completed	27-Jul-2022
ACTIVE	Reyna, Juan Ignacio	SIRIUS Contact	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Signatures	Completed	27-Jul-2022
ACTIVE	Reyna, Juan Ignacio	SIRIUS Contact	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Data Entry	Completed	27-Jul-2022
ACTIVE	Reyna, Juan Ignacio	SIRIUS Contact	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	28-Jul-2022
ACTIVE	Reyna, Juan Ignacio	SIRIUS Contact	1319(Ongoing)	Pfizer's Serious Adverse Event Submission Assistant (PSSA) Tool	Completed	16-Nov-2022

RE-2023-25752068-APN-DERM#ANMAT

Study Assignment	Full Name	Role	Site	Training	Completion Status	Completion Date
ACTIVE	Ruiz, Cintia Mabel	Site Pharmacist	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 3, 24 February 2021	Completed	21-Jul-2022
ACTIVE	Ruiz, Cintia Mabel	Site Pharmacist	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	21-Jul-2022
ACTIVE	Ruiz, Cintia Mabel	Site Pharmacist	1319(Ongoing)	Impala V2.0	Completed	22-Jul-2022
ACTIVE	Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Good Clinical Practice for Investigational Site Staff	Completed	15-Sep-2020
ACTIVE	Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site Training (V7: Feb 2023)	Completed	12-Jan-2023
ACTIVE	Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Pathology Report Training	Completed	12-Jan-2023
ACTIVE	Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	13-Jan-2023
ACTIVE	Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	SIRIUS for Safety Reporting Training	Completed	13-Jan-2023
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	Good Clinical Practice for Investigational Site Staff	Completed	01-Jul-2021
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	29-Jul-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	SIRIUS for Safety Reporting Training	Completed	29-Jul-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site	Completed	29-Jul-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Pathology Report Training	Completed	29-Jul-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	Impala V2.0	Completed	29-Jul-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Signatures	Completed	08-Aug-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Data Entry	Completed	08-Aug-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	Pfizer's Serious Adverse Event Submission Assistant (PSSA)	Completed	30-Nov-2022
ACTIVE	Ms Tofalo, Alejandra	Lab Supply Contact	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site	Not Started	
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	SIRIUS for Safety Reporting Training	Completed	21-Aug-2020
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Good Clinical Practice for Investigational Site Staff	Completed	13-Oct-2021
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site	Completed	03-May-2022
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2(	Completed	16-Aug-2022
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Pathology Report Training	Completed	16-Aug-2022
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Impala V2.0	Completed	10-Nov-2022
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Signatures	Completed	10-Nov-2022
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Pfizer's Serious Adverse Event Submission Assistant (PSSA)	Completed	10-Nov-2022
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Data Entry	Completed	17-Feb-2023

ETMF Copy of: 757.01|C4221015|07-Mar-2023 | Active | 19-Sep-2023 8:36:46 AM|ARGENTINA

RAMSI nacionales

From:	SUSARPfizer,ARG
To:	ramsinac@anmat.gob.ar
Cc:	SUSARPfizer,ARG
Subject:	ENCORAFENIB Comunicación de RAMSI nacional
Date:	Tuesday, January 31, 2023 12:31:22 PM
Attachments:	image001.png planilla_ramsi_argentina_PV202300015465 .xls ENCORAFENIB - ARGENTINA - {HA} Argentina - Clinical-PV202300015465-0-YYY-31-Jan-2023-114334.294.pdf

De nuestra mayor consideración:

Adjunto encontrarán 1 reporte de seguridad (RAMSI) nacional, correspondiente a la droga Encorafenib y/o comparador utilizada en los siguientes ensayos clínicos, a saber:

Título de ensayo clínico ARRAY-818-302 (Expediente N° 1-0047-0002-000131-16-3; Disposición DI-2017-10939-APN-ANMAT#MS):"Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 grupos, de fase 3, de encorafenib + cetuximab más o menos binimetinib en comparación con irinotecan/cetuximab o infusión de 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (FA)/irinotecan (FOLFIRI)/cetuximab, con una fase de seguridad previa con encorafenib + binimetinib + cetuximab en pacientes con cáncer colonrrectal metastásico con mutación del gen BRAF V600E"

Título del ensayo clínico C4221015 (Expediente Nº 1-0047-0002-000947-21-7; Disposición N° DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS): “ESTUDIO DE FASE 3, ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MÁS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LÍNEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E”.

Título del ensayo clínico C4221016 (Expediente Nº 1-0047-0002-000857-21-6; Disposición N° DI-2021-4675-APN-ANMAT#MS): “Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego sobre los efectos de Encorafenib y Binimetinib más Pembrolizumab frente a placebo más Pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o melanoma localmente avanzado irresecable con mutación V600E/K en BRAF positiva”

Sin otro particular, saluda atentamente.

Pfizer Argentina
Drug Safety Unit

From:	SUSARPfizer,ARG
To:	ramsinac@anmat.gob.ar
Cc:	SUSARPfizer,ARG
Subject:	ENCORAFENIB Comunicación de RAMSI nacional
Date:	Tuesday, February 14, 2023 3:16:45 PM
Attachments:	image001.png planilla_ramsi_argentina_PV202300015465 .xls ENCORAFENIB - ARGENTINA - {HA} Argentina - Clinical-PV202300015465-1-YYY-14-Feb-2023-094108.239.pdf

De nuestra mayor consideración:

Adjunto encontrarán 1 reporte de seguridad (RAMSI) nacional, correspondiente a la droga Encorafenib y/o comparador utilizada en los siguientes ensayos clínicos, a saber:

Título de ensayo clínico ARRAY-818-302 (Expediente N° 1-0047-0002-000131-16-3; Disposición DI-2017-10939-APN-ANMAT#MS):"Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 grupos, de fase 3, de encorafenib + cetuximab más o menos binimetinib en comparación con irinotecan/cetuximab o infusión de 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (FA)/irinotecan (FOLFIRI)/cetuximab, con una fase de seguridad previa con encorafenib + binimetinib + cetuximab en pacientes con cáncer colonrrectal metastásico con mutación del gen BRAF V600E"

Título del ensayo clínico C4221015 (Expediente Nº 1-0047-0002-000947-21-7; Disposición N° DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS): “ESTUDIO DE FASE 3, ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MÁS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LÍNEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E”.

Título del ensayo clínico C4221016 (Expediente Nº 1-0047-0002-000857-21-6; Disposición N° DI-2021-4675-APN-ANMAT#MS): “Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego sobre los efectos de Encorafenib y Binimetinib más Pembrolizumab frente a placebo más Pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o melanoma localmente avanzado irresecable con mutación V600E/K en BRAF positiva”

Sin otro particular, saluda atentamente.

Pfizer Argentina
Drug Safety Unit

From:	SUSARPfizer,ARG
To:	ramsinac@anmat.gob.ar
Cc:	SUSARPfizer,ARG
Subject:	ENCORAFENIB Comunicación de RAMSI nacional
Date:	Friday, February 17, 2023 12:27:26 PM
Attachments:	planilla_ramsi_argentina_PV202300026674_INITIAL.xls ENCORAFENIB - ARGENTINA - {HA} Argentina - Clinical-PV202300026674-0-YYY-17-Feb-2023-063725.400.pdf image001.png

De nuestra mayor consideración:

Adjunto encontrarán 1 reporte de seguridad (RAMSI) nacional, correspondiente a la droga Encorafenib y/o comparador utilizada en los siguientes ensayos clínicos, a saber:

Título de ensayo clínico ARRAY-818-302 (Expediente N° 1-0047-0002-000131-16-3; Disposición DI-2017-10939-APN-ANMAT#MS):"Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 grupos, de fase 3, de encorafenib + cetuximab más o menos binimetinib en comparación con irinotecan/cetuximab o infusión de 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (FA)/irinotecan (FOLFIRI)/cetuximab, con una fase de seguridad previa con encorafenib + binimetinib + cetuximab en pacientes con cáncer colonrrectal metastásico con mutación del gen BRAF V600E"

Título del ensayo clínico C4221015 (Expediente Nº 1-0047-0002-000947-21-7; Disposición N° DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS): “ESTUDIO DE FASE 3, ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MÁS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LÍNEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E”.

Título del ensayo clínico C4221016 (Expediente Nº 1-0047-0002-000857-21-6; Disposición N° DI-2021-4675-APN-ANMAT#MS): “Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego sobre los efectos de Encorafenib y Binimetinib más Pembrolizumab frente a placebo más Pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o melanoma localmente avanzado irresecable con mutación V600E/K en BRAF positiva”

Sin otro particular, saluda atentamente.

Pfizer Argentina
Drug Safety Unit

ETMF Copy of: 757.01|C4221015|07-Mar-2023 | Active | 19-Sep-2023 8:36:46 AM|ARGENTINA

Comunicaciones adjuntas

Fecha: 2023-02-28

Para: Usuarios del Manual del Investigador (IB) de PF-07263896 (Encorafenib)

Fecha aniversario de entrada en vigencia del IB: 2023-03-31

De: Adam Schayowitz, Líder del Equipo de Productos del IB

CC: Alessandra Di Pietro, Líder Clínico Global (GCL)

Elena Beyzarov, Líder de Riesgos de Seguridad (SRL)

Kaska (Katarzyna) Kowanetz, Líder de Asuntos Regulatorios Global (GRL)

De acuerdo con los Lineamientos de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), se ha realizado la revisión anual del estudio de PF-07263896 (Encorafenib), número de edición 13 del IB con fecha de mayo de 2022. No se prevé que los datos o la información adicionales que se incluirán en la revisión del IB estén disponibles en el plazo del ciclo de revisión anual programado. Se proporcionará una actualización tan pronto como los datos estén disponibles. Adam Schayowitz, Líder del Equipo de Productos del IB, tomó esta decisión junto con Alessandra Di Pietro (GCL), Elena Beyzarov (SRL) y Kaska (Katarzyna) Kowanetz (GRL).

El tipo de datos o información que se incluirá en el IB revisado será:

X	Seguridad	X	No clínicos	X	Clínicos		Regulatorios		Otro (especifique)

Continúe con el uso del IB mencionado anteriormente hasta nuevo aviso.

March 8, 2023

Certification of Accuracy

This is to certify that the translation(s) of the document(s) indicated below is a/are true and correct rendition(s) from the source language into the target language(s) indicated below, with regard to content and format to the best of my knowledge and belief. The translations were performed in accordance with the established quality control procedures using qualified individuals and in accordance with generally recognized industry practices and standards.

RWS Regulated Industries' Project No:	231-C2172A-PFCD
Requesting Company:	Pfizer
Source Filename(s):	PF-07263896 (Encorafenib) 2023 IB Annual Review Memo (T2)
Study Number:	C4221016
Source Language:	English
Target Language:	Spanish (Latin America)
Document Type	DT12 = Memos and Correspondence
Document Date (Original)	7th March 2023
Translation Date	8th March 2023
Translation Review Date	8th March 2023
Translator Qualification Type	Translation vendor
Translation Vendor	RWS
Translator Name	RWS Project number contains record of Translator
Reviewer Name	RWS Project number contains record of Reviewer

Sincerely,

Giulia Bandera

Digitally signed by Giulia Bandera
DN: cn=Giulia Bandera, o, ou, email=giulia.bandera@rws.com, c=GB
Date: 2023.03.08 10:14:18 Z

Name

RWS Regulated Industries

Company

ETMF Copy of: 757.01|C4221015|07-Mar-2023 | Active | 19-Sep-2023 8:36:46 AM|ARGENTINA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Documentación Complementaria

Número: RE-2023-25752068-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 9 de Marzo de 2023

Referencia: Informe periódico, informe de desvío, informe final firmado por el investigador

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.09 09:09:08 -03:00

CAROLA TONDO - [redacted]
en representación de
PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA - [redacted]

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.09 09:09:08 -03:00

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Presentación ciudadana

Número:

Referencia: Adjunto con la información correspondiente

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 57 pagina/s.

Pfizer S.R.L.
Carlos Berg, 3669,
Buenos Aires, Argentina
Tel. (5411) 4788 7000
Fax. (5411) 4788-7031

Pfizer S.R.L.

Buenos Aires, 28 Noviembre de 2023

Dr. Manuel Rey Funes, Dr. Hernán Korin
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
S_____/_____D

Ref.: Respuestas al acta de inspección
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)
Referencia de inspección: EX-2023-111318103-APN-DERM#ANMAT
Fechas de inspección: 04, 09, 11, 18, 25 oct; 01 nov 2023

Dr. Juan Manuel O'Connor
Instituto Médico Especializado Alexander Fleming, Cramer 1180
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1426 Argentina

Estimados inspectores Dr. Manuel Rey Funes y Dr. Hernán Korin:

Se adjuntan las respuestas de Pfizer y del Instituto Médico Especializado Alexander Fleming al informe de inspección de la ANMAT recibido el 01 nov 2023, que describe las observaciones durante una inspección de rutina del estudio C4221015.

Nos gustaría reiterar el compromiso de Pfizer y del centro con respecto a la realización de ensayos clínicos de conformidad con las GCP, a fin de garantizar la seguridad del paciente y la confiabilidad de los datos.

No duden en comunicarse conmigo si tienen alguna pregunta o inquietud, o si necesitan información adicional.

Atentamente, en nombre y representación de Pfizer Inc,

Maria Cecilia Lezcano
Pfizer SRL
Directora Técnica. Apoderada Legal.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Dr. Juan Manuel O'Connor
Investigador Principal

17 de noviembre de 2022:*se observó un correo electrónico de [conexion.gcf.noreply@ppdi.com], en el que se comunica que los kits de laboratorio vencen en 14 días (descripción detallada en la copia adjunta al archivo electrónico). El vencimiento de estos kits es el* ***30 de noviembre de 2022.***

28 de noviembre de 2022: *se observa una comunicación telefónica en la que se informa al patrocinador que no hay más kits de selección en el centro al que se refiere la SI Pfluger. Se adjunta una copia al archivo.*

1 de diciembre de 2022: *se observa un correo electrónico del patrocinador (Monitor remoto), en el que se autoriza el uso de sus propios tubos a partir de hoy "para esta ocasión" y la realización de una nueva solicitud de dichos kits. Se adjunta una copia al archivo.*

Se observa una solicitud de kits por parte del IP, a través de Preclarus ***(1 de diciembre y 7 de diciembre de 2022).*** *En estas capturas de pantalla, no se puede verificar la llegada al centro de los kits solicitados. Se adjunta una copia al archivo.*

2 de diciembre de 2022:*se observa un correo electrónico de PPD en el que se comunica que "la falta de kits de laboratorio no pudo resolverse. Tomará unos días más". Además, comunica que "los resultados del laboratorio local no pueden utilizarse para confirmar la elegibilidad". Protocolo 8.2.8 "Evaluaciones de seguridad..." se cita. Se adjunta una copia al archivo.*

7 de diciembre de 2022:*se observa un correo electrónico de PPD, en el que se informa al IP que el* ***sujeto 004/008*** *"se inscribió sin tener disponible el laboratorio de selección, lo mismo que sucedió con el* ***paciente 001****", y se solicita recapacitación. Se adjunta una copia al archivo.*

La recapacitación fue realizada por el equipo de investigación entre el ***12 y 15 de diciembre de 2022.***

15 de diciembre de 2022:*se observan mensajes de correo electrónico de PPD en los que se comunica que los kits del laboratorio local pueden utilizarse para la selección del sujeto 005/009.*
27 de diciembre de 2022:*se observan mensajes de correo electrónico de PPD en los que se comunica que los kits del laboratorio local pueden utilizarse para la selección del sujeto 006/011.*
28 de diciembre de 2022:*se observa una captura de pantalla de WhatsApp, en la que el coordinador del estudio informa al monitor sobre la llegada de los kits al centro, con fecha de vencimiento el* ***13 de noviembre de 2023.*** *Se adjunta una copia al archivo.*

Ninguna de las desviaciones mencionadas anteriormente se informó a la Administración.

1. *Se le solicita al Patrocinador que aclare el motivo de la falta de notificación al Organismo regulador de las principales desviaciones mencionadas anteriormente.*
    a. *falta de material para el envío de las muestras requeridas para la elegibilidad del participante;*
    b. *autorización del supervisor médico del estudio para usar un laboratorio no autorizado por el protocolo en el punto 8.2.8 "Evaluaciones de seguridad...";*
    c. *el monitoreo detectó que la elegibilidad del sujeto 004/008 era incorrecta, y también que "estaba inscrito sin tener disponibles los análisis de laboratorio de selección, lo mismo que sucedió con el paciente 001".*

d. *autorización del IP para usar un laboratorio local, contrario a lo que establece el protocolo, en los correos electrónicos de PPD que comunican que los kits del laboratorio local pueden usarse para la selección de los sujetos 005/009 y 006/011.*

2. *Se solicita al Patrocinador que aclare si este problema de logística (tubos de muestras de laboratorio vencidos) ocurrió en otros centros para este estudio. Adjuntar la documentación de respaldo si se considera necesario.*

3. *Se solicita al Patrocinador que informe cómo considera usar los datos de los sujetos no elegibles (sujetos 001, 004/008, 005/009 y 006/011).*

4. *Se le solicita al IP que proporcione una aclaración sobre cualquier comentario relevante mencionado anteriormente.*

Respuesta del patrocinador

1.

a. El uso de los resultados de un laboratorio local en ausencia de resultados de un laboratorio central para determinar la elegibilidad no es una desviación del protocolo. De acuerdo a la versión en inglés de la sección 8.2.8 del protocolo. “At Screening, laboratory results from the central laboratory should be used by the Investigator to determine the participant's eligibility for the study. If a particular central laboratory result is not available, a local laboratory test result for that particular analyte may be utilized to determine a participant's eligibility to participate in the study. Local laboratory test results may also be used at baseline and when results are time-sensitive (e.g., for participant safety or adjustment of study intervention dose or schedule)” . Después de una revisión adicional en respuesta a esta observación, se observó que la traducción al español del protocolo usa un lenguaje más fuerte en esta sección. Utiliza la palabra “debe”, mientras que la palabra “debería” reflejaría con más precisión la intención del texto en la versión oficial en inglés. La falta de materiales de selección que no resultaron en un desvío al protocolo, no se informaría como un desvío mayor al organismo regulador.

b. La autorización del supervisor médico del estudio para usar un laboratorio local no fue una desviación de la sección 8.2.8 del protocolo, como se indicó anteriormente. Dado que esta no fue una desviación del protocolo, no se informó al organismo regulador.

c. Los participantes 004/008 y 001 cumplieron con los criterios de inclusión utilizando el resultado del laboratorio local permitido según la sección 8.2.8 del protocolo. No se produjo ninguna desviación del protocolo; por lo tanto, esto no se informó al organismo regulador.

d. La autorización para que el Investigador principal use un laboratorio local para la selección de los sujetos 005/009 y 006/011 en los correos electrónicos de PPD estaba permitida según la sección 8.2.8 del protocolo. Por lo tanto, esto no se informó al organismo regulador como una desviación del protocolo significativa.

2. Para aclarar, la falta de material de selección (kits de laboratorio) no se debió a un vencimiento de los suministros. El centro utilizó los 5 kits de selección de laboratorio (lote 2) (no vencidos) que llegaron el 16ago2022 (el día de la activación del centro) con fecha de vencimiento el 01feb2023, el 01dic2022 fue el momento en que solicitaron el reabastecimiento para las próximas visitas programadas. Según el informe de monitoreo con fecha del 28nov2022 “después de la visita, el CRA fue contactado telefónicamente por la Sub

I, la Dra. Pfluger, para informar que no tenía más kits para la selección. Durante la conversación, la Sub I mencionó que el último kit se usó para repetir la selección del sujeto n.º 13191008 (ex 13191004) el 1 de diciembre de 2022, y que el sujeto fue inscrito y recibió la dosis ese mismo día (el sujeto había fracasado en la selección porque el período de selección de 28 días había finalizado y no se había confirmado la mutación central)". El correo electrónico con fecha del 17nov2022 de [conexion.gcf.noreply@ppdi.com] en el que se informaba que los kits de laboratorio estaban próximos a caducar en 14 días (30 de noviembre de 2022) no se refería a los 5 kits de selección mencionados anteriormente. Consulte la segunda página del correo electrónico adjunto del 17nov2023 de [conexion.gcf.noreply@ppdi.com]. El término "SCR", que significa kits de laboratorio para la selección, no aparece en los kits con fecha de vencimiento del 30nov2022.

El centro utilizó tubos/kits de selección no vencidos como correspondía, pero se quedó sin suministros antes de las visitas de selección programadas. Dado que no se utilizaron tubos vencidos, esto no dio como resultado el informe de desvío al protocolo. En función de una revisión de las desvíos al protocolo relacionadas con el uso de suministros de laboratorio de selección vencidos en todos los centros activos, hubo 5 casos informados como desvíos al protocolo (1 cada uno en 5 de 214 centros activos). En cada caso, se le recordó al centro la importancia de monitorear el inventario, incluidas las fechas de vencimiento según lo indicado en la capacitación relevante del centro y en el manual del laboratorio central (Sección 2 Suministros de laboratorio).

3. Los participantes 001, 008 y 009 fueron elegibles en función de los resultados del laboratorio local y sus datos se incluirán en los análisis de eficacia y seguridad. El participante 011 no fue elegible y por lo tanto constituyó un fracaso en la selección.

Medida correctiva:

El texto sobre el uso de los resultados de laboratorio de selección del laboratorio central para determinar la elegibilidad del participante en la Sección 8.2.8. de la traducción actual al español del protocolo C4221015 (Versión 5) se corregirá de "debe" a "debería" para reflejar con exactitud la intención de la versión oficial en inglés. La versión corregida se distribuirá la ANMAT, al Comité de Ética Interviniente (CEI) y a todos los centros activos en Argentina.

Fecha de finalización establecida: 15ene2024

Medida preventiva:

El proveedor de traducción del patrocinador revisó el resto del protocolo C4221015 traducido al español para garantizar que no se cometieran errores similares. Pfizer solicitó al proveedor que actualice su glosario para incluir ambas opciones ("debe" y "debería") para futuras traducciones antes del 15dic2023.

Fecha de finalización: 15dic2023

Respuesta del IP

4. Según la sección 8.2.8 del protocolo, "En la Selección, el Investigador debe usar los resultados del laboratorio central para determinar la elegibilidad del participante para el estudio. Si no se dispone de un resultado en particular del laboratorio central, se puede utilizar el resultado de una prueba de laboratorio local para ese analito en particular a fin de determinar la elegibilidad

de un participante para participar en el estudio. Los resultados de las pruebas de laboratorio local también pueden usarse al inicio y cuando los resultados sean sensibles al tiempo (p. ej., para la seguridad del participante o para ajustar la dosis o el cronograma de la intervención del estudio)". Por lo tanto, debido a la falta de kits de laboratorio de selección en el centro, la elegibilidad se determinó utilizando los resultados del laboratorio local para los Participantes 004/008, 005/009, 006/011. Se utilizaron los resultados de las pruebas del laboratorio local y central para el Participante 001.

Paciente 1001. La elegibilidad se determinó utilizando los resultados del laboratorio local y del laboratorio central.
Todos los resultados cumplieron con el protocolo.
La seguridad del paciente no se vio afectada.

Paciente 1004/1008. La elegibilidad se determinó utilizando los resultados del laboratorio local debido a la falta de kits de laboratorio para la selección. Específicamente, con este paciente, no se solicitó la autorización del patrocinador ya que el protocolo "permite que se pueda utilizar un resultado de análisis de laboratorio local para ese analito en particular a fin de determinar la elegibilidad de un participante para participar en el estudio".
Todos los resultados cumplieron con el protocolo.
La seguridad del paciente no se vio afectada.

Paciente 1005/1009. La elegibilidad se determinó utilizando los resultados del laboratorio local debido a la falta de kits de laboratorio para la selección. Se solicitó la autorización del Patrocinador para determinar la elegibilidad utilizando los resultados del laboratorio local.
Todos los resultados cumplieron con el protocolo.

Paciente 1006/1011. La elegibilidad se determinó utilizando los resultados del laboratorio local debido a la falta de kits de laboratorio para la selección. Se solicitó la autorización del Patrocinador para determinar la elegibilidad utilizando los resultados del laboratorio local.
Todos los resultados cumplieron con el protocolo.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:
el inventario del kit de laboratorio, incluida la fecha de vencimiento, es rastreado por el personal del centro a través de un archivo Excel extraído de la plataforma Preclarus.

Fecha de finalización: 17oct2023

Registro de visitas de monitoreo

Se observa que las visitas se enumeran como "OV" sin aclarar lo que significa.

5) Se le solicita al Patrocinador que proporcione una aclaración sobre este comentario. Si fueron visitas de monitoreo, adjunte las cartas de seguimiento correspondientes.

Respuesta del patrocinador

5. "OV" significa "Visita de supervisión". Las actividades de supervisión son realizadas por los Socios de Excelencia del Centro (SEP) de Pfizer para revisar tanto el centro como las actividades de monitoreo. Estas actividades de supervisión son distintas de las actividades de monitoreo realizadas por la Organización de Investigación Clínica (OIC), PPD, y los monitores de centros. Los SEP de Pfizer no envían cartas de seguimiento a los centros después de las visitas de supervisión. Todos los problemas identificados durante estas visitas se documentan en el Registro de problemas y medidas del centro y son gestionados por los monitores de centros. Por lo tanto, cualquier problema relacionado con el centro se compartirá con el centro en una de las cartas de seguimiento de la visita de monitoreo del monitor.

6) Se solicita al Patrocinador que aclare cuándo se presentaron los informes de progreso que incluyen la notificación de EAS. Adjuntar la documentación de respaldo.

Respuesta del patrocinador

6. Se proporcionan los siguientes informes periódicos que incluyen las notificaciones de Eventos adversos serios (EAS) que se presentaron.
   Nota: los informes periódicos incluyen detalles de todos los centros en Argentina. Por lo tanto, los elementos adjuntos están truncados para incluir solo las páginas específicas para el centro 1319, cuando corresponda.
   - Primer informe periódico presentado el 31-OCT-2022 bajo expediente EX-2022-116360117- -APN-DERM#ANMAT, y en adjunto RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT.
   - Informe de desvío presentado el 09-MAR-2023 bajo expediente EX-2023-25781183- -APN-DERM#ANMAT y en adjunto RE-2023-25752068-APN-DERM#ANMAT
   - Segundo informe periódico presentado el 31-OCT-2023 bajo expediente EX-2023-129619422- -APN-DERM#ANMAT, y en adjuntoRE-2023-128855109-APN-DERM#ANMAT.

008*: se observa que en la actualización dla HC del* ***26 de enero de 2023****, el EAS de hospitalización programada no se registra como un EAS.*

Se observa un retraso de 14 días en la notificación al Patrocinador ***(9 de febrero de 2023).***

7)Se solicita al IP que aclare el motivo de la notificación tardía.

8) Se solicita al Patrocinador que explique qué medida se tomó con respecto a esta demora.

Respuesta del IP

7. Durante la visita de iniciación del centro, se notificó al personal del centro que la notificación de EAS para farmacovigilancia debía enviarse por fax impreso. Durante el transcurso del estudio, se modificó este proceso y se trasladó a una plataforma llamada Asistente de presentación de eventos adversos serios de Pfizer (PSSA), a la que se accede a través de la Plataforma compartida de investigadores (SIP). El patrocinador notificó al personal del centro acerca de esta actualización en el informe de EAS, junto con la capacitación de PSSA disponible en Firecrest.

   El sistema PSSA aún no se había utilizado ampliamente en el centro en estudios previos, lo que contribuyó a la falta de familiaridad del centro con las capacidades del sistema. Por ejemplo, el personal del centro tuvo dificultades para enviar la información sobre EAS, ya que la información se encontraba en estado "GUARDADO", pero no en estado "ENVIADO". El Auxiliar de investigación clínica (CRA) identificó este problema durante la visita de monitoreo del 02feb2023 e informó al personal del centro sobre cómo enviar los EAS a través del sistema PSSA. Como resultado, hubo un retraso en la presentación final de la información de EAS.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

El CRA informó al personal sobre cómo enviar los EAS a través del sistema PSSA durante la visita de monitoreo del 02feb2023, junto con orientación adicional a través de comunicación por correo electrónico hasta el 07feb2023. Como resultado, el centro pudo informar los EAS correctamente dentro del sistema PSSA y, al 09feb2023, todos los EAS se informaron dentro del plazo requerido de 24 horas.

Fecha de finalización: 09feb2023

Respuesta del patrocinador

8. Pfizer inicialmente notificó al centro el 13sep2022 que "El estudio C4221015 comenzará a utilizar el PSSA el 01-oct-2022. A partir de ese día, se deben presentar todos los EAS a través del PSSA. Los envíos por fax ya no serán compatibles. Si se envía un EAS por fax después de la fecha de puesta en funcionamiento, se debe volver a presentar el caso de EAS a través del PSSA". Los siguientes recursos se pusieron a disposición del centro a través del Portal de seguridad de Firecrest, como se indica en las Instrucciones de incorporación del centro al PSSA que se adjuntaron a la comunicación inicial del centro. También se proporcionó información de contacto para el Centro de asistencia y preguntas.

- Sesión de demostración grabada del PSSA
- Pautas para completar el PSSA
- Funcionalidad básica del PSSA

   Además de lo anterior, se puso a disposición de los centros una capacitación titulada "Asistente de presentación de eventos adversos serios de Pfizer (PSSA)" utilizando la funcionalidad de "autoregistro" dentro del sistema Firecrest. El 31oct2022, el CRA envió el siguiente recordatorio a través de correo electrónico: "Tenga en cuenta que la capacitación sobre EAS-PSSA aparece en Firecrest. Dr. Juan O'Connor, es obligatorio que usted y el personal delegado para las tareas de EAS la completen antes del próximo 4 de noviembre. La capacitación debe ser autoasignada, ya que en Firecrest solo se asigna al

IP. Consulte a continuación las instrucciones para que los demás miembros del personal se autoasignen la capacitación". El personal correspondiente del centro 1319 completó esta capacitación entre el 10 y el 30 de noviembre de 2022.

Exportado por	Nombre del estudio	Capacitaciones	Tipo de capacitación	Fecha de implementación de la capacitación		
Cristofaro, Carolina	C4221015	Herramienta del Asistente de presentación de eventos adversos serios de Pfizer (PSSA)	Compartida	08-sep-2022		
Nombre completo	**Correo electrónico/nombre de inicio de sesión**	**Función**	**País**	**Centro**	**Estado de finalización**	**Fecha de finalización**
Sra. Pfluger, Yanina	[redacted]	Subinvestigadora	Argentina	1319 (en curso)	Finalizada	10-nov-2022
Reyna, Juan Ignacio	[redacted]	Contacto de SIRIUS	Argentina	1319 (en curso)	Finalizada	16-nov-2022
Dr. Juan Manuel O'Connor	[redacted]	Investigador principal	Argentina	1319 (en curso)	Finalizada	30-nov-2022

El 13ene2023, el centro intentó informar un EAS previo con una fecha de inicio del 12ene2023 para el participante 008 (dentro del período de informe de 24 horas), pero tuvo dificultad con el nuevo sistema (como se indicó en la respuesta del Investigador más arriba), así que lo envió por correo electrónico a Pfizer fuera del sistema PSSA. A partir del mismo día y hasta la visita de monitoreo del 02feb2023, el CRA trabajó con el centro por correo electrónico y teléfono para recordarle al centro la necesidad de informar usando el nuevo sistema, proporcionó al centro material de orientación adicional del PSSA, incluidas capturas de pantalla paso a paso, le informó casos en los que los EAS estaban en estado de "Guardado" y debían actualizarse a "Enviado", y le indicó que llamara al centro de ayuda para informar adecuadamente al Patrocinador.

Como se indicó anteriormente en la Respuesta del investigador, durante la visita de monitoreo del 02feb2023, el CRA identificó y documentó en el informe de la visita de monitoreo para el Participante 1008 que "Los EAS no están siendo informados según los requisitos del patrocinador a través del sistema PSSA. El CRA intentó ayudar al coordinador regulador delegado para informar los EAS a través del PSSA; sin embargo, los datos en la fuente no son lo suficientemente claros/completos para informar los EAS a través del sistema del patrocinador. El Sub-I que realiza el seguimiento de este sujeto estaba de vacaciones durante esta IMV [Visita de monitoreo del investigador]". Poco tiempo después, el 07feb2023 , el CRA envió un correo electrónico al centro en el que indicaba: "EAS n.º 13191008: tuvo 2 EAS por hospitalización programada, el patrocinador solo recibió uno a través de un correo electrónico enviado a Farmacovigilancia. Informar ambos a través del PSSA a su discreción". Por este y otros problemas identificados durante la visita, Pfizer decidió dar continuidad a la suspensión de la inscripción. El centro pudo informar los EAS correctamente dentro del sistema requerido el 09feb2023, y todos los EAS informados desde entonces se informaron dentro del plazo requerido de 24 horas.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

El CRA recordó al centro los requisitos de reporte de EAS en el plazo de 24 horas mediante el sistema PSSA y proporcionó al centro material de capacitación e instrucción sobre el PSSA, incluida la información de contacto del centro de asistencia, así como apoyo telefónico antes de, y en persona durante, la visita de monitoreo del 02feb2023. Después de que el centro realizó un informe con éxito el 09feb2023, los problemas de informe no se han vuelto a repetir.

Fecha de finalización: 09feb2023

009: *se observa que en la actualización dla HC del* ***23 de enero de 2023****, con respecto al EAS de sepsis abdominal, la fecha de inicio del EAS no aparece registrada en la HC. No se encuentra ningún documento que pueda establecer una notificación al patrocinador. La documentación de respaldo se proporciona durante la inspección.*

Se observa un retraso de 16 días en la notificación al Patrocinador ***(9 de febrero de 2023).***

9) Se solicita al IP que aclare el motivo de la notificación tardía.
10) Se solicita al Patrocinador que explique qué medida se tomó con respecto a esta demora.

Respuesta del IP

9. Durante la visita de iniciación del centro, se notificó al personal del centro que la notificación de EAS para farmacovigilancia debía enviarse por fax impreso. Durante el transcurso del estudio, se modificó este proceso y se trasladó a una plataforma llamada Asistente de presentación de eventos adversos serios de Pfizer (PSSA), a la que se accede a través de la Plataforma compartida de investigadores (SIP). El patrocinador notificó al personal del centro acerca de esta actualización en el informe de EAS, junto con la capacitación de PSSA disponible en Firecrest.

   El sistema PSSA aún no se había utilizado ampliamente en el centro en estudios previos, lo que contribuyó a la falta de familiaridad del centro con las capacidades del sistema. Por ejemplo, el personal del centro tuvo dificultades para enviar la información sobre EAS, ya que la información se encontraba en estado "GUARDADO", pero no en estado "ENVIADO". El CRA identificó este problema durante la visita de monitoreo del 02feb2023 e informó al personal del centro sobre cómo enviar los EAS a través del sistema PSSA. Como resultado, hubo un retraso en la presentación final de la información de EAS.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

El CRA informó al personal sobre cómo enviar los EAS a través del sistema PSSA durante la visita de monitoreo del 02feb2023, junto con orientación adicional a través de comunicación por correo electrónico hasta el 07feb2023. Como resultado, el centro pudo informar los EAS correctamente dentro del sistema PSSA y, al 09feb2023, todos los EAS se informaron dentro del plazo requerido de 24 horas.

Fecha de finalización: 09feb2023

Respuesta del patrocinador

10. Durante la visita de monitoreo del 02feb2023, el CRA notó que el centro ingresó inicialmente el EAS en el PSSA usando una identificación incorrecta del participante (005, el número asignado cuando fracasó en la selección, en vez del número de selección correcto con el que se aleatorizó al participante, 009). Esto se comunicó al centro en el correo electrónico del 07feb2023: "EAS n.º 13191005: en Inform, se aleatorizó, pero este paciente fue seleccionado y reseleccionado bajo el n.º 13191009. El paciente n.º 13101009 no está actualizado en el sistema. El EAS se reportó erróneamente en el PSSA; el EAS corresponde al paciente n.º 13191009. Traté de ayudar a [la coordinación del estudio] a informarlo durante la visita, pero no teníamos los datos debidamente documentados para poder ingresarlo en el sistema.

Realizar las correcciones en Inform y la HC [historia clínica] para que [el coordinador del estudio] pueda informar el EAS mediante PSSA". Por este y otros problemas identificados durante la visita, Pfizer decidió dar continuidad a la suspensión de la inscripción. El centro pudo informar los EAS correctamente dentro del sistema requerido el 09feb2023, y todos los EAS informados desde entonces se informaron dentro del plazo requerido de 24 horas.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

el CRA recordó al centro los requisitos de reporte de EAS en el plazo de 24 horas mediante el sistema PSSA y proporcionó al centro material de capacitación e instrucción sobre el PSSA, incluida la información de contacto del centro de asistencia, así como apoyo telefónico antes de, y en persona durante, la visita de monitoreo del 02feb2023. Después de que el centro realizó un informe con éxito el 09feb2023, los problemas de informe no se han vuelto a repetir.

Fecha de finalización: 09feb2023

010: *se observa que en la actualización dla HC del* ***10 de enero de 2023,*** *con respecto al EAS de migración de la endoprótesis, se observa un retraso de 16 días en la notificación al Patrocinador* ***(9 de febrero de 2023).***

11) Se solicita al IP que aclare el motivo de la notificación tardía.
12) Se solicita al Patrocinador que explique qué medida se tomó con respecto a esta demora.

Respuesta del IP

11. Durante la visita de iniciación del centro, se notificó al personal del centro que la notificación de EAS para farmacovigilancia debía enviarse por fax impreso. Durante el transcurso del estudio, se modificó este proceso y se trasladó a una plataforma llamada Asistente de presentación de eventos adversos serios de Pfizer (PSSA), a la que se accede a través de la Plataforma compartida de investigadores (SIP). El patrocinador notificó al personal del centro acerca de esta actualización en el informe de EAS, junto con la capacitación sobre PSSA disponible en Firecrest.

    El sistema PSSA aún no se había utilizado ampliamente en el centro en estudios previos, lo que contribuyó a la falta de familiaridad del centro con las capacidades del sistema. Por ejemplo, el personal del centro tuvo dificultades para enviar la información sobre EAS, ya que la información se encontraba en estado "GUARDADO", pero no en estado "ENVIADO". El CRA identificó este problema durante la visita de monitoreo del 02feb2023 e informó al personal del centro sobre cómo enviar los EAS a través del sistema PSSA. Como resultado, hubo un retraso en la presentación final de la información de EAS.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

El CRA informó al personal sobre cómo enviar los EAS a través del sistema PSSA durante la visita de monitoreo del 02feb2023, junto con orientación adicional a través de comunicación por correo electrónico hasta el 07feb2023. Como resultado, el centro pudo informar los EAS

correctamente dentro del sistema PSSA y, al 09feb2023, todos los EAS se informaron dentro del plazo requerido de 24 horas.

Fecha de finalización: 09feb2023

Respuesta del patrocinador

12. El CRA identificó este problema durante la visita de monitoreo del 02feb2023 y lo analizó con el centro según lo documentado en el informe de la visita de monitoreo. “Faltan datos relacionados con los EAS en los documentos fuente, p. ej., la fecha de inicio/finalización no está claramente documentada, la relación con el PI [Producto en investigación], los criterios de seriedad. Además, los EAS no se están completando a través del PSSA. No se ha informado el EAS correspondiente al sujeto n.º 13191010 a través del PSSA ni de Inform. El IP y el Sub I estaban de vacaciones durante esta IMV. El [Sub-I adicional] estaba presente, y mencionó que pensaba que el EAS correspondiente al sujeto n.º 13191010 había sido informado a través de Inform, pero el sujeto ni siquiera aparece registrado en el sistema”.

    En el correo electrónico que se envió al centro el 07feb2023, el CRA incluyó lo siguiente: “EAS n.º 13191010: no se informó al patrocinador a través de PSSA ni Inform, ni mediante correo electrónico a Seguridad. Tampoco se informó al CE. En la historia clínica dice que sí se informó. Los datos sobre la evolución no son claros, ni tampoco la fecha de inicio y finalización del EAS, el día en que se tomó conocimiento, ni el criterio por el cual se consideró como EAS. Informar lo antes posible y realizar las aclaraciones pertinentes en la historia clínica”. Por este y otros problemas identificados durante la visita, Pfizer decidió dar continuidad a la suspensión de la inscripción. El centro pudo informar los EAS correctamente dentro del sistema requerido el 09feb2023, y todos los EAS informados desde entonces se informaron dentro del plazo requerido de 24 horas.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

el CRA recordó al centro los requisitos de reporte de EAS en el plazo de 24 horas mediante el sistema PSSA y proporcionó al centro material de capacitación e instrucción sobre el PSSA, incluida la información de contacto del centro de asistencia, así como apoyo telefónico antes de, y en persona durante, la visita de monitoreo del 02feb2023. Después de que el centro realizó un informe con éxito el 09feb2023, los problemas de informe no se han vuelto a repetir.

Fecha de finalización: 09feb2023

009: *se observa que en la actualización dla HC del* ***27 de junio de 2023,*** *se informa muerte. No está registrada como un EAS. Se observa un retraso de 30 días en la notificación al Patrocinador* ***(25 de julio de 2023).***

13) Se solicita al IP que aclare por qué no se registró como un EAS y que aclare el motivo del retraso en la notificación.
14) Se solicita al Patrocinador que explique qué medida se tomó con respecto a esta demora.

Respuesta del IP

13. El paciente fue hospitalizado debido a progresión de la enfermedad a partir del 01jun2023 y el desenlace fue la muerte, tal como se incluyó en el eCRF, y se informó como EAS para

la hospitalización. El paciente no recibió el medicamento del estudio durante más de 28 días, por lo que la muerte por progresión de la enfermedad no cumplió con los criterios de EAS de acuerdo con la sección 8.3.1 del protocolo.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva: no corresponde

Respuesta del patrocinador

14. Según la sección 8.3.1 del protocolo, Período de tiempo y frecuencia para obtener información de EA y EAS, "El período de tiempo para obtener y recopilar activamente EA y EAS (el "período de recopilación activa") para cada participante comienza en el momento en que el participante proporciona el consentimiento/asentimiento informado, que se obtiene antes de la participación del participante en el estudio (es decir, antes de que se someta a cualquier procedimiento relacionado con el estudio y/o de que reciba la intervención del estudio), con una duración de por lo menos 28 días calendario, inclusive, excepto según lo indicado a continuación, después de la última administración de la intervención del estudio. Después de los 28 días posteriores a la última dosis del tratamiento del estudio, solo se deben recopilar los EAS que se consideren relacionados con el tratamiento del estudio".

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva: no corresponde

007: *se observa que no hay una actualización dla HC que indique la hora de inicio del procedimiento para obtener el ICF* ***(28 de noviembre de 2022).***

012: *se observa que el ICF fue firmado por el SI Waisberg, mientras que en la actualización dla HC se registra que fue realizado por la SI Pfluger.*

15) Se solicita al IP que brinde una aclaración sobre los comentarios.
16) Se solicita al Patrocinador que aclare si esto fue detectado mediante el monitoreo. De ser así, indicar las medidas correctivas/preventivas que se implementaron. Adjuntar documentación de respaldo.

Respuesta del IP

15. Paciente 1007. La hora de inicio de la toma del consentimiento informado no se incluyó en la historia clínica.

    Paciente 1012. Este ICF fue obtenido conjuntamente por los Subinvestigadores, la Dra. Pfluger y el Dr. Waisberg. Mientras la Dra. Pfluger tomaba nota del proceso en la historia clínica, el Dr. Waisberg firmó el ICF junto con el paciente y el testigo. No se documentó que el consentimiento informado se obtuvo conjuntamente, ni tampoco aparecen ambas firmas en el Documento de consentimiento informado (ICD).

Medida correctiva:
Paciente 1007: se agregó una nota explicativa a la historia clínica.
Paciente 1012: se agregó una nota explicativa a la historia clínica que detalla los eventos del consentimiento informado.

Fecha de finalización:

Paciente 1007: 07nov2023
Paciente 1012: 06nov2023

Medida preventiva:
El personal del centro volvió a capacitarse sobre el proceso de consentimiento informado dentro de los Procedimientos operativos estándar (SOP) del centro de acuerdo con la Disposición 6677/10 de la ANMAT.

Fecha de finalización: 07nov2023

Respuesta del patrocinador

16. El CRA identificó ambos problemas el 02feb2023, según lo documentado en el informe de la visita de monitoreo (adjunto).
    - 007- "El proceso es en general correcto; sin embargo, faltan algunos datos solicitados por el Ministerio de Salud local, p. ej., la hora de inicio del proceso del ICD, la copia entregada al sujeto, la verificación de la comprensión del sujeto, la entrega de una tarjeta de emergencia al sujeto, etc."
    - 012- "La Dra. Pfluger documentó el proceso del ICD para el participante n.º 13191012; sin embargo, el Dr. Waisberg firmó el ICD. No se menciona si uno de los miembros del personal estuvo presente durante el proceso.

    Se informó al centro de ambas discrepancias el 07feb2023 mediante correo electrónico (adjunto) del CRA al centro.
    - "ICD: el proceso de consentimiento de los pacientes se revisó en 13191002 (nuevo consentimiento), 13191005, 13191006, 13191007, 13191008, 13191009, 13191010, 13191011 y 13191012. La hora de inicio, según lo requerido por la ANMAT, no se registró para los pacientes n.º 13191007, 13191009 y 13191012".
    - "El Dr. Waisberg firmó el ICD principal del paciente n.º 13191012, y la Dra. Pfluger documentó la evolución del proceso sin mencionar que ambos médicos estuvieron presentes en el proceso. Realizar todas las aclaraciones en las HC correspondientes".

    Debido a esto y otros problemas identificados durante la visita del 02feb2023, se informó al centro que el Patrocinador decidió dar continuidad a la suspensión de la inscripción. Ambos problemas se informaron como desviaciones del protocolo y se incluyeron en la Carta de seguimiento al centro del 15feb2023 (adjunta). Como lo indicó el IP anteriormente, la documentación se actualizó y el IP volvió a capacitar al personal pertinente sobre los requisitos locales.

Medida correctiva y medida preventiva: como lo indicó el IP anteriormente, la documentación se actualizó y el IP volvió a capacitar al personal pertinente sobre los requisitos locales, según se documenta en una Nota para archivar. No se tomaron medidas adicionales.

Fecha de finalización: no corresponde

002: 30 de agosto de 2022: *se firma el ICF.*

26 de septiembre de 2022:*se inicia la evaluación de los Criterios de elegibilidad de la Visita de selección.*

*Se observa que no se cumple con **el criterio de inclusión 11**. En la actualización dla HC, se informa que se implementó CAPOX como adyuvante y que la progresión ocurrió a los 4 meses, no a los 6 meses, según lo permitido por el protocolo.*

17) Se le solicita al IP que brinde una aclaración sobre el comentario.
18) Se solicita al Patrocinador que aclare si esto fue detectado mediante el monitoreo. De ser así, adjuntar la documentación de respaldo.
19) Se solicita al Patrocinador que justifique la continuación en el estudio del sujeto no elegible. Informar cómo se considerarán los datos obtenidos del participante del estudio.

Respuesta del IP

17. Después de que se inscribió al Paciente 002, el CRA detectó que el paciente había sido inscrito incorrectamente, ya que no se cumplió con el criterio de inclusión 11. Este criterio se refiere al tiempo transcurrido desde el final de la terapia adyuvante y la progresión de la enfermedad, que debe ser superior a 6 meses. En este paciente, el tiempo transcurrido fue de menos de 6 meses.

    Fue un error involuntario que no afectó la seguridad del paciente, ya que el tratamiento de atención habría consistido en la misma quimioterapia.

    Este error no se detectó inicialmente en el Formulario de elegibilidad enviado al Patrocinador, quien autorizó su inclusión sin identificar el mismo error posible.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

Se volvió a capacitar al personal del centro sobre todos los criterios de inclusión y exclusión, centrándose en los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante previo.

Fecha de finalización: 24feb2023

Respuesta del patrocinador

18. El CRA identificó este problema el 09ene2023. Ese día, el CRA elevó el problema internamente al Gerente de ensayos clínicos (CTM) de PPD y a los Supervisores médicos de Pfizer para confirmar que el participante de hecho estaba aprobado para inscribirse por error, ya que no cumplía con el Criterio de inclusión 11. El CRA informó por teléfono a la Subinvestigadora, la Dra. Pfluger, y ella confirmó que la seguridad del paciente no se puso en riesgo. La evaluación del Supervisor médico de Pfizer el 10ene2023 sobre el tratamiento fue que el paciente podía continuar recibiendo tratamiento siempre y cuando se obtuviera un beneficio del tratamiento del estudio. El CTM de PPD también incluyó este asunto en un correo electrónico al centro el 12ene23, informándole que volvería a capacitar al IP y Sub-I sobre los criterios de inclusión/exclusión y el proceso de aleatorización del protocolo durante la próxima visita de monitoreo el 02feb2023; sin embargo, ambos estuvieron de vacaciones durante la visita del 02feb2023. El CRA informó el problema como una

desviación del protocolo el 08feb2023 y lo incluyó en la Carta de seguimiento al centro del 15feb2023. El 24feb2023, el IP volvió a capacitar al personal correspondiente del centro sobre los criterios de inclusión y exclusión, "especialmente con respecto a los tratamientos oncológicos previos recibidos por los pacientes", y lo documentó en una Nota para archivar.

19. El Criterio de inclusión 11 se relaciona con las líneas de tratamiento previas. Los grupos de tratamiento de este ensayo clínico se consideran los estándares de atención para pacientes con cáncer de colon metastásico. Por lo tanto, la continuación del tratamiento del estudio se dejó a criterio médico del investigador (oncólogo tratante), siempre y cuando el tratamiento del estudio fuera beneficioso y el perfil de seguridad fuera aceptable. Los datos obtenidos de este participante se incluirán en los análisis de eficacia y seguridad.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

El CRA elevó la desviación del protocolo en cuanto al Criterio de inclusión 11 al Patrocinador para su conocimiento. Se incluyó a los integrantes del equipo del Patrocinador responsables de las decisiones de elegibilidad en la comunicación.

Fecha de finalización: 09ene2023

Se observa que el hemograma completo del laboratorio central se informa en unidades diferentes a las especificadas en el protocolo (plaquetas, RAN).

20) Se le solicita al IP que aclare cómo hizo la conversión a las unidades solicitadas en el protocolo. Se aplica a los Sujetos 002 y 005/009.

21) Se solicita al Patrocinador que aclare por qué el laboratorio usa unidades diferentes a las del protocolo. Aclarar cómo se realiza la conversión. Se aplica a los Sujetos 002 y 005/009. Informar si esto se aplica a todos los centros del estudio en Argentina. Adjuntar documentación de respaldo.

Respuesta del IP

20. 1 microlitro equivale a 1 mm^3; por lo tanto, se establece la correlación de estos valores, garantizando la evaluación correcta del laboratorio central.

Respuesta del patrocinador

21. En los criterios de inclusión del protocolo se usan unidades de plaquetas y RAN de "$x10^9/l$", que se convierten directamente a la unidad de "$x10^3/\mu l$" utilizada en el informe del laboratorio central (es decir, no se necesita conversión). Sin embargo, en la Sección 6.6 del protocolo se usan unidades de plaquetas y RAN que son "por mm^3", lo cual es similar (1 mm^3 = 1 µl), y es solo una cuestión de la ubicación del decimal (es decir, $x10^3$). Los datos de laboratorio recopilados durante el estudio se convertirán de manera

programática a unidades estándar para los análisis de seguridad. Esto se aplica a todos los centros del estudio en Argentina.

005/009*: se observa que el* ***criterio de inclusión 15 C*** *no registra el cálculo de la depuración de creatinina en la HC.*

22) Se le solicita al IP que aclare el comentario.
23) Se solicita al Patrocinador que aclare si esto fue detectado mediante el monitoreo. De ser así, indicar las medidas correctivas/preventivas que se tomaron. Adjuntar documentación de respaldo.

Respuesta del IP

22. Con respecto al criterio de inclusión 15C, que requiere el cálculo de la depuración de creatinina por el laboratorio, esta es la creatinina sérica. La depuración de creatinina se calculó utilizando la fórmula de Cockcroft, pero no se documentó adecuadamente en la historia clínica. Este resultado cumple con el protocolo.

Medida correctiva:
Se agregó una nota explicativa a la historia clínica que explica el cálculo de la creatina.

Fecha de finalización: 09nov2023

Medida preventiva:
Se volvió a capacitar al personal del centro sobre la documentación de los datos de depuración de creatinina y el cálculo dentro de la historia clínica.

Fecha de finalización: 07nov2023

Respuesta del patrocinador

23. Si bien la falta de detalles en relación con el cálculo de la depuración de creatinina para el participante 005/009 no se identificó específicamente durante el monitoreo, se le recordó al centro que debe documentar todos los procedimientos completados en cada visita en la carta de seguimiento del 15feb2023. Como indicó el IP anteriormente, se agregó una nota a la historia clínica en relación con el cálculo para respaldar el criterio de inclusión 15 C.

Medida correctiva:

Como indicó el IP anteriormente, se agregó una nota explicativa a la historia clínica que explica el cálculo de la creatina.

Fecha de finalización: 09nov2023

Medida preventiva:

Se le recordó al centro que documente todos los procedimientos completados en cada visita en la carta de seguimiento del 15feb2023.

Fecha de finalización: 15feb2023

***005/009**: **26 de diciembre de 2023:**se informa el cumplimiento de los criterios de elegibilidad y se aleatoriza al/a la paciente.*

***23 de enero de 2023:** se informa un EAS de sepsis abdominal. No se registró la fecha de inicio del EAS. La documentación de respaldo se proporciona durante la inspección.*

***10 de febrero de 2023:**C2, Día 1: nuevo consentimiento. Se observa que no se realizó un análisis de orina según lo requerido por el protocolo. El medicamento se administra por vía oral e intravenosa.*

24) Se le solicita al IP que aclare el comentario.
25) Se solicita al Patrocinador que aclare si hay alguna señal de advertencia indicativa de este tipo de desviaciones de laboratorio.
26) Se solicita al Patrocinador que aclare si esto fue detectado mediante el monitoreo. De ser así, indicar las medidas correctivas/preventivas que se tomaron. Adjuntar documentación de respaldo.

Respuesta del IP

24. No se realizó una determinación completa en orina en la visita C2 debido a un error inadvertido.

    Anterior y posteriormente, las determinaciones estuvieron dentro del rango esperado.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

El personal del centro volverá a recibir capacitación sobre el registro de los procedimientos programados antes de que el paciente comience el tratamiento del estudio según el protocolo.

Fecha de finalización establecida: 30nov2023

Respuesta del patrocinador

25. La Gestión de Datos de Pfizer realiza una reconciliación entre los datos del eCRF de InForm de Pfizer y los datos del laboratorio central de forma continua. En caso de discrepancia entre los dos (p. ej., datos de laboratorio ingresados en el eCRF pero sin resultados del laboratorio central), se enviaría una consulta al centro para determinar si faltaban los datos o si no se realizó la prueba, como se hizo para la Visita del C2, Día 1, del participante 009. Como no se recopilaron datos de laboratorio, el centro eliminó los datos del eCRF. Además, los informes de páginas de CRF faltantes se ejecutan desde la base de datos InForm para indicar cuando falta la página de eCRF del laboratorio central, lo cual también ocurrió en este caso después de que el centro eliminara los datos.
26. Como resultado de las actividades anteriores, el hecho de que “no se obtuvieron muestras para pruebas de biomarcadores de proteínas” se informó como una desviación del protocolo, y el CRA analizó la desviación con el personal del centro, que acordó mantener un análisis más detallado para evitar la repetición del problema”. Esto se documentó y envió al centro en una Carta de seguimiento del monitoreo con fecha del 08ago2023 (adjunta).

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:
el CRA analizó la desviación con el centro para evitar su repetición y la documentó en una carta de seguimiento al centro.

Fecha de finalización: 08ago2023

Notas de entrega para el producto en investigación:
*se observa que en los envíos **1772157** y **1776098**, se informa al Patrocinador que el medicamento llegó en las condiciones correctas (2 °C a 8 °C, pero no así en el sistema. Para el sistema, el medicamento tuvo una desviación de temperatura en el transporte y se indica que se coloque en cuarentena.*

En un correo electrónico, se observa que los termómetros se calibraron correctamente, pero el sistema se configuró para una temperatura de almacenamiento errónea (8 °C a 30 °C). Se adjuntan copias al archivo electrónico.

27) *Se le solicita al Patrocinador que proporcione una aclaración sobre este comentario. Adjuntar documentación de respaldo que informe las medidas correctivas/preventivas implementadas.*
28) *Se solicita al Patrocinador que informe si esto ocurrió en los otros centros del estudio.*

Respuesta del patrocinador

27. Para los envíos 1772157 y 1776098, el depósito de Fisher Buenos Aires seleccionó el monitor de temperatura desplegable incorrecto en el campo de "tipo de dispositivo" dentro del sistema de distribución al procesar los envíos. Esto fue solo un error de documentación y esta selección desplegable incorrecta no impulsó las condiciones bajo las cuales se envió y monitoreó el material. No hubo una oscilación de temperatura; por lo tanto, el suministro clínico no estuvo en riesgo. No se requirió investigación ya que el material se envió con el monitor correcto y se mantuvo y monitoreó la temperatura adecuada durante todo el envío. Consulte los informes de Tiempo y Temperatura para los envíos 1772157 y 1776098. Fisher notificó al depósito de Buenos Aries sobre los errores y le solicitó mayor cuidado para garantizar que se seleccione la especificación correcta en el futuro. Desde entonces, este problema no se ha repetido en este estudio. Consulte la notificación por correo electrónico adjunta con fecha del 13dic2022.

28. En Argentina, el tipo de dispositivo incorrecto seleccionado dentro del sistema de distribución ocurrió solo en el centro 1319, Instituto Médico Especializado Alexander Fleming, para 3 envíos en 2 fechas (28nov2022, 05dic2022). Consulte la lista proporcionada.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

Fisher notificó al depósito de Buenos Aries sobre los errores y le solicitó mayor cuidado de ahora en adelante para garantizar que se seleccione la especificación correcta en el futuro. Desde entonces, este problema no se ha repetido en este estudio.

Fecha de finalización: 13dic2022

Aclaración sobre la notificación del patrocinador a la ANMAT sobre la suspensión de la inscripción en el centro:
Hasta el momento de la inspección, el Patrocinador no ha notificado su decisión al Organismo regulador, según lo solicitado el 15 de marzo de 2023, IF 2023-28729074- APN-DERM#ANMAT.

Aclaración:

El 17 de febrero de 2023, el Patrocinador inició el expediente EX-2023-18382434- -APN-DERM#ANMAT - Comunicaciones a DERM, notificando la suspensión de la inscripción en el centro (1319) del Instituto Médico Especializado Alexander Fleming, Investigador principal Juan Manuel Ramon O'Connor, respaldando la decisión con la documentación correspondiente.

El 27 de febrero de 2023, el Patrocinador recibió un corte de plazo al expediente EX-2023-18382434- -APN-DERM#ANMAT, mediante el documento emitido por la ANMAT IF-2023-20124378-APN-DERM#ANMAT, con fecha del 23-feb-2023.
En el corte de plazo, se le solicita al Patrocinador que presente un informe de desvío completo - EFCA 5.1 y 5.2, firmado por el IP, con los desvíos observados en el centro.

El 9 de marzo de 2023, el Patrocinador presentó el expediente EX-2023-25781183- -APN-DERM#ANMAT - Informe de desvío, según lo solicitado en corte de plazo al expediente EX-2023-18382434- -APN-DERM #ANMAT.

El 9 de marzo de 2023, el Patrocinador respondió al corte de plazo del expediente EX-2023-18382434- -APN-DERM#ANMAT, con la evidencia de la presentación del expediente de informe de desvío, según lo solicitado.

El 15 de marzo de 2023, la ANMAT emitió el documento IF-2023-28729126-APN-DERM#ANMAT, que indicó que el procesamiento continuará en el expediente de informe de desvío EX-2023-25781183- - APN-DERM#ANMAT.
Como resultado, el expediente EX-2023-18382434- -APN-DERM#ANMAT queda cerrado y archivado por la ANMAT.

El 15 de marzo de 2023, el Patrocinador recibió un corte de plazo al expediente EX-2023-25781183- -APN-DERM#ANMAT, mediante el documento IF-2023- 28729074-APN-DERM#ANMAT, indicando que "el patrocinador debe comunicar la decisión final antes de ejecutarla. Asimismo, se debe adjuntar la documentación que respalda la decisión tomada".

El 12 de abril de 2023, el Patrocinador respondió al corte, con el documento IF-2023-44716794-APN-DERM%23ANMAT, con la evidencia de la decisión de mantener la suspensión de la inscripción, en función de la evaluación realizada después de las visitas de monitoreo el 27 y 28 de marzo de 2023; también se aclara que "la decisión se comunicará al Investigador principal, de modo que se acuerden nuevas medidas preventivas y correctivas para ayudar al Centro a proporcionar datos de calidad".

El 2 de mayo de 2023, la ANMAT emitió el documento IF-2023-49318935-APN-DERM#ANMAT, en el que se reconoce lo informado en cuanto a la continuidad de la suspensión de la inscripción, y se le solicita al patrocinador que "notifique la implementación de medidas preventivas y correctivas de acuerdo con los plazos establecidos, detallando el grado de avance. Asimismo, debe informar si decide reanudar la inscripción antes de implementar la medida".
Como resultado, la Autoridad reguladora cierra y archiva el expediente de desvío EX-2023-25781183- -APN-DERM#ANMAT.

El 11 de julio de 2023, el Patrocinador inició el expediente EX-2023-79963145- -APN-DERM#ANMAT - Comunicaciones a DERM, con los detalles del avance de las medidas, y comunica que:

“Según la evaluación realizada por el Equipo Clínico de Pfizer, basada en la información obtenida de la visita de monitoreo del 17 y 18-May-2023 (conducida por la Monitora del estudio y la Representante de Pfizer), y por la información obtenida durante los subsecuentes contactos con el centro de estudio en cuanto a las acciones tomadas, se sugiere la reapertura del enrolamiento. Se adjunta evidencia de evaluación realizada por el Equipo Clínico de Pfizer que respalda la decisión final, por parte del Patrocinador sobre el reinicio del enrolamiento.”.

El 2 de agosto de 2023, el expediente EX-2023-79963145- -APN-DERM#ANMAT, según el estado en TAD, es asignado al Departamento de Inspecciones para fusionarlo con el expediente de inspección.
Como resultado, el EX-2023-79963145- -APN-DERM#ANMAT continúa abierto en el sistema TAD y se vincula a la presente inspección.

DOCUMENTACIÓN RESPALDATORIA

ADJUNTO RESPUESTA 2



Alejandra Tofalo [redacted]

Fwd: Kit Expiration 14 Day Notice

1 mensaje

Alejandra Tofalo <atofalo@incoas.com.ar> 10 de noviembre de 2023, 14:41
Para: Alejandra Tofalo [redacted]

---------- Mensaje reenviado ---------
De: <conneXion.gcl.noreply@ppdi.com>
Fecha: El jue, 17 de nov. de 2022 a la(s) 01:38
Asunto: Kit Expiration 14 Day Notice
Para: [redacted] <rmlgorriti@incoas.com.ar>, [redacted]

There are kits in inventory that will expire in 14 days.

This email transmission and any documents, files or previous email messages attached to it may contain information that is confidential or legally privileged. If you are not the intended recipient or a person responsible for delivering this transmission to the intended recipient, you are hereby notified that you must not read this transmission and that any disclosure, copying, printing, distribution or use of this transmission is strictly prohibited. If you have received this transmission in error, please immediately notify the sender by telephone or return email and delete the original transmission and its attachments without reading or saving in any manner.

expireFax14.PFIZ0095.1319.-.-.system.16Nov2022.233808.pdf
8K

Sponsor: PFIZER
Protocol Number: C4221015
PPD Study Code: PFIZ0095
Investigator Site ID: 1319
Principal Investigator: Juan O'Connor
Site Coordinator: Alejandra Tofalo

Fax Generated: 16-Nov-2022

PPD®

Kit Expiration 14 Day Notice

There are kits in inventory that will expire in 14 days.

Description	Expiring	Expires	Lot Number
Kit Type UNPL 9001	1	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES33990
Kit Type PK A4	2	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES33993
Kit Type PK A3	1	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES33994
Kit Type A3	3	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES55315
Kit Type B3	3	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES55318
Kit Type DNA	5	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES55322
Kit Type DNA 1	5	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES55323
Kit Type DNA 2	5	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES55324
Kit Type DNA 3	5	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES55325
Kit Type EOT	5	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES55330
Kit Type I3	3	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES55337
Kit Type M3	4	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES55340
Kit Type N	5	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES55342
Kit Type N3	5	30-Nov-2022	PFIZ0095-ES55343

If additional supplies are required, complete the supply reorder form and provide to your designated investigator services helpdesk. You may also order kits online at https://preclaruslabdata.ppdi.com. Please allow 5 business days for your order to be shipped and an additional 3-5 business days for delivery.

For any questions or comments, please contact GCL Investigator Help Desk at one of the numbers below.

GCL-US: 1-800-323-2996, fax:1-859-781-9310, or email siteservices.us@ppdi.com or ayudaenespanol@ppdi.com (Spanish).

GCL-EUROPE: +32-2-725-21-27 ext 4300, fax: +32-2-725-21-02, or email siteservices.eu@ppdi.com.

GCL-SG: +65 6594.6200, fax: +65 6722 8394, or email siteservices.sg@ppdi.com.



Alejandra Tofalo [redacted]

Reenv.: Notificación de 14 días de vencimiento del kit

1 mensaje

Alejandra Tofalo [redacted]
Para: Alejandra T [redacted]

10 de noviembre de 2023, 14:41

---------- Mensaje reenviado ----------
De: <conneXion.gcl.noreply@ppdi.com>
Fecha: El jue, 17 de nov. de 2022 a la(s) 01:38
Asunt[redacted]

Hay kits en inventario que vencerán en 14 días.

Esta transmisión de correo electrónico y cualquier documento, archivo o mensaje de correo electrónico anterior adjunto a él pueden contener información confidencial o legalmente privilegiada. Si usted no es el destinatario previsto o una persona responsable de entregar esta transmisión al destinatario previsto, por la presente se le notifica que no debe leer esta transmisión y que se prohíbe estrictamente cualquier divulgación, copia, impresión, distribución o uso de esta transmisión. Si ha recibido esta transmisión por error, notifique de inmediato al remitente por teléfono o envíe un correo electrónico y elimine la transmisión original y sus archivos adjuntos sin leer ni guardar de ninguna manera.

[icono] **expireFax14.PFIZ0095.1319.-.-.system.16Nov2022.233808.pdf**
8K

Patrocinador: PFIZER
Número de protocolo: C4221015
Código del estudio de PPD: PFIZ0095
Archivo del Centro del Investigador: 1319
Investigador principal: Juan O'Connor
Coordinadora del centro: Alejandra Tofalo

Generado por fax: 16-nov-2022

[logotipo:] PPD®

Notificación de 14 días de vencimiento del kit

Hay kits en inventario que vencerán en 14 días.

Descripción	Cerca de vencer	Vencido	Número de lote
Tipo de kit UNPL 9001	1	30-nov-2022	PFIZ0095-ES33990
Tipo de kit PK A4	2	30-nov-2022	PFIZ0095-ES33993
Tipo de kit PK A3	1	30-nov-2022	PFIZ0095-ES33994
Tipo de kit A3	3	30-nov-2022	PFIZ0095-ES55315
Tipo de kit B3	3	30-nov-2022	PFIZ0095-ES55318
Tipo de kit ADN	5	30-nov-2022	PFIZ0095-ES55322
Tipo de kit ADN 1	5	30-nov-2022	PFIZ0095-ES55323
Tipo de kit ADN 2	5	30-nov-2022	PFIZ0095-ES55324
Tipo de kit ADN 3	5	30-nov-2022	PFIZ0095-ES55325
Tipo de kit (fin del tratamiento)	5	30-nov-2022	PFIZ0095-ES55330
Tipo de kit I3	3	30-nov-2022	PFIZ0095-ES55337
Tipo de kit M3	4	30-nov-2022	PFIZ0095-ES55340
Tipo de kit N	5	30-nov-2022	PFIZ0095-ES55342
Tipo de kit N3	5	30-nov-2022	PFIZ0095-ES55343

Si se requieren suministros adicionales, complete el formulario de nuevos pedidos de suministros y entrégueselo al servicio de asistencia de servicios para investigadores designado. También puede pedir kits en línea en https://preclaruslabdata.ppdi.com. Espere 5 días hábiles para que su pedido se envíe y 3 a 5 días hábiles adicionales para la entrega.

Si tiene preguntas o comentarios, comuníquese con el Centro de asistencia para investigadores de GCL a uno de los siguientes números.

GCL-EE. UU.: 1-800-323-2996, fax: 1-859-781-9310 o correo electrónico a siteservices.us@ppdi.com o ayudaenespanol@ppdi.com (español).

GCL-EUROPA: +32-2-725-21-27 ext. 4300, fax: +32-2-725-21-02, o correo electrónico siteservices.eu@ppdi.com.

GCL-SG: +65 6594.6200, fax: +65 6722 8394, o correo electrónico siteservices.sg@ppdi.com.

ADJUNTO RESPUESTA 6

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Carátula Expediente

Número: PV-2023-25781202-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 9 de Marzo de 2023

Referencia: Carátula del expediente EX-2023-25781183- -APN-DERM#ANMAT

Expediente: EX-2023-25781183- -APN-DERM#ANMAT
Fecha Caratulación: 09/03/2023
Usuario Caratulación: TAD DERM DIR (TAD_DERM_DIR)
Usuario Solicitante: TAD DERM DIR (TAD_DERM_DIR)
Código Trámite: ANMA00212 - Estudios de Investigación Clínica en Farmacología
Descripción: Informes periódicos, finales y de desvíos en estudios de investigación clínica en farmacología
Cuit/Cuil: [redacted]
Tipo Documento: ---
Número Documento: ---
Persona Física/Persona Jurídica
Apellidos: ---
Nombres: ---
Razón Social: PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA
Email: [redacted]
Teléfono: [redacted]
Pais: ---
Provincia: CIUDAD DE BUENOS AIRES
Departamento: COMUNA 4
Localidad: NUEVA POMPEYA
Domicilio: Carlos Berg - 3669
Piso: 1
Dpto: ---
Código Postal: 1437

Observaciones: ---

Motivo de Solicitud de Caratulación: Informes periódicos, finales y de desvíos en estudios de investigación clínica en farmacología

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.09 09:46:40 -03:00

TAD DERM DIR
Analista
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.09 09:46:41 -03:00

Pfizer S.R.L.
Carlos Berg, 3669,
Buenos Aires, Argentina
Tel. (5411) 4788 7000
Fax. (5411) 4788-7031

Pfizer S.R.L.

Buenos Aires, Marzo 2023

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y GESTIÓN DEL REGISTRO DE MEDICAMENTOS
Departamento de Ensayos Clínicos
ANMAT
S / D

Ref.: Informe de Desvío

Ensayo Clínico denominado: Estudio de fase 3, abierto, multicéntrico y aleatorizado de encorafenib más cetuximab con o sin quimioterapia, de primera línea, comparado con el tratamiento estándar con una fase inicial de seguridad de encorafenib y cetuximab más quimioterapia en participantes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E. Código de protocolo C4221015 aprobado por Disposición autorizante 8644/2021.

De nuestra mayor consideración:

PFIZER S.R.L. se dirige a esta Dirección, y por su intermedio a quien corresponda, a efectos de presentar un informe de desvío EFCA 5 con EFCA 5.1 y 5.2 completo y firmado por el investigador, con el fin de responder a las observaciones oportunamente recibidas al expediente EX-2023-18382434- -APN-DERM#ANMAT, donde se notificó la suspensión del reclutamiento en el centro N°1319 Instituto Médico Especializado Alexander Fleming, IP: Dr. Juan Manuel O´Connor, para el estudio clínico de referencia.

Además, a continuación, las respuestas para cada pregunta:

Pregunta 1
Estado de actual en la implementación del plan de acción propuesto por el patrocinador adjuntando constancias de los entrenamientos solicitados.

Respuesta 1

1. Data Management:
Pacientes No Ingresados a InForm: Todos los pacientes en IMPALA deben estar en InForm. En este momento hay 12 pacientes en IMPALA, pero solo hay 7 en InForm– COMPLETADO.
Por favor ingresar los pacientes faltantes, y todas las visitas correspondientes que hayan realizado: 13191007, 13191009, 13191010, 13191011 and 13191012 – EN CURSO.

1. Falta de PI Signature en los CRFs: Dr. O'Connor debe entrar a InForm y firmar los pacientes que se encuentran ahora. – PENDIENTE.
2. Contestar los Open Queries – 28 queries abiertos. – EN CURSO.
3. Ponerse al día en Ingreaso de Datos – todos los datos pendientes deben ser ingresados (visitas, AEs, ConMeds). Completar todos los Missing Pages (88 CRFs) y las Incomplete Pages (10 CRFs). – EN CURSO.

En este momento solo 1 persona de su equipo tiene acceso para ingresar datos a InForm (Juan Ignacio Reyna) – por esto le pedimos que delegue más personal para esta tarea, teniendo en mente que esa persona deberá realizar el training de Firecrest para obtener acceso. – 2 personas con acceso Data Entry. COMPLETADO
2. Entrenamientos en Firecrest: Se adjunta el reporte de Firecrest con el estado actual de entrenamientos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pfizer S.R.L.
Carlos Berg, 3669,
Buenos Aires, Argentina
Tel. (5411) 4788 7000
Fax. (5411) 4788-7031

3. Fichas Médicas:
"Necesitamos que el Dr. O'Connor y el equipo se comprometan a tener todas las fichas clinicas disponibles para el comienzo de las visitas de monitoreo, de manera de que la CRA pueda monitorear a los pacientes y realizar Source Document Verification en la próxima IMV el 02Feb23.
La Monitora le enviará la lista de los pacientes que serán revisados en la Confirmation Letter con antelación, para que su equipo pueda organizar la disponibilidad de las Fichas."
RESUELTO – fichas estuvieron disponibles en Visita de Monitoreo del 02Feb23.

4. Diarios de Paciente:
"Necesitamos que el Dr. O'Connor y el equipo se comprometan a tener todas los diarios de pacientes que han sido usados por los pacientes activos en cada Ciclo, y disponibles para la revisión de la CRA en la IMV del 02Feb23."
RESUELTO.

5. Evaluación de Criterios de inclusión/Exclusión y Proceso de Randomización por Protocolo:
Debido a lo sucedido:
- Paciente 13191002 fue aprobado por Medical Monitor, pero no cumple criterio INCL 11.
- Paciente 13191008, randomizado solo con reporte de laboratorio local, y dosificado ese mismo día, sin esperar resultados de Central Lab.
CRA realizará un re-entrenamento al PI y a los SubInv en criterios de INCL/EXCL y proceso de randomización por protocolo, usando la presentación de la Visita de Inicio. Este re-entrenamiento se hará durante la IMV del 02Feb23 y será registrado en un Training Log, con firma de PI y SubInv.
RESUELTO.

6. Reporte de Eventos Adversos:
PI, SubInv, SC y personal de Data Entry serán re-entrenados en reporte de Eventos Adversos por parte de la CRA, usando la presentación de la Visita de Inicio. Este re-entrenamiento será registrado en Training Log.
Todos los Eventos Adversos en las Fichas Clínicas deben ser ingresados en InForm para más tardar la IMV del 02Feb23.
EN CURSO, eventos adversos serios fueron reportados, pendientes eventos adversos no-serios.

7. Aumentar el número de días de cada IMV:
"Les pedimos estar disponibles para una Visita de Monitoreo de al menos 2 días – las próximas visitas están agendadas para el 02Feb23 y 02Mar23, les pedimos estar dispuestos a hacerlas de 2 días."
RESUELTO.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pfizer S.R.L.
Carlos Berg, 3669,
Buenos Aires, Argentina
Tel. (5411) 4788 7000
Fax. (5411) 4788-7031

Pfizer S.R.L.

Pregunta 2
Descripción de los desvios menores reiterados y desvios mayores que hayan afectado la seguridad o los derechos de los participantes. Se deberá incluir en esta descripción fecha de detección de los desvíos, análisis de causa raíz, medidas correctivas y medidas preventivas a implementar/implementadas.

Respuesta 2
La respuesta a la pregunta 2, se encuentra incluida en el formulario EFCA 5.2 adjunto en el expediente de informe de desvío.

Pregunta 3
Notificación al comité de ética e intervención realizada por el CEI adjuntando documentación respaldatoria en caso de corresponder.

Respuesta 3
Se adjunta acuse de recibo del CEI para:

- Notificación de suspensión de enrolamiento en el centro N°1319 Instituto Médico Especializado Alexander Fleming, IP: Dr. Juan Manuel O´Connor. Fecha: 07-Mar-2023.
- Formulario EFCA 5.2 completo y firmado por IP. Fecha: 07-Mar-2023.

Pregunta 4
Estado actual del enrolamiento en el centro.

Respuesta 4
Continúa suspendido el enrolamiento en el centro N°1319 Instituto Médico Especializado Alexander Fleming, IP: Dr. Juan Manuel O´Connor. El día 27-Mar-2023 se realizará una nueva visita de monitoreo y supervisión, con el fin de evaluar si cumple con los requisitos para continuar con la etapa de enrolamiento.

Sin otro particular, saludamos con la mayor referencia.

anmat
SIMU [redacted] aula
CUIL [redacted]

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

FORMULARIO EFCA 5.2

FORMULARIO EFCA5.2 V2	PRESENTACIÓN DE INFORME PERIÓDICO/FINAL Y COMUNICACIÓN DE DESVÍOS Código 111610/111611/111612

Información específica por investigador y centro de investigación		
Periodo comprendido	**26-Dic-2022 a 03-Mar-2023** - Informe Desvío	
Nombre del investigador	Juan Manuel Ramon O´Connor	
Nombre del centro	Instituto Médico Especializado Alexander Fleming	
Dirección del centro	Provincia	Ciudad Autónoma de Buenos Aires
	Departamento	Ciudad Autónoma de Buenos Aires
	Localidad	Ciudad Autónoma de Buenos Aires
	Calle y número	Crámer 1180
	Código postal	C1426ANZ
Título y fase del estudio	ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E, Protocolo C4221015	
Nº Disposición o nota de autorización del centro	DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS	
Fecha de incorporación del primer participante	18-Aug-2022	
Número de visitas de monitoreo en el **periodo**	- Visita de Monitoreo Presencial 26-Dic-2022 - Visita de Supervisión Pfizer Virtual 10-Ene-2023 - Visita de Monitoreo Presencial 02-Feb-2023 - Visita de Supervisión Pfizer 10-Feb-2023	
Detalle de cambios en la composición del CEI	Sin cambios	

Nota: si se trata de un informe final, completar con la información de todo el estudio.

Estado actual del estudio en el centro			
Nº participantes potenciales	2	Nº participantes en tratamiento	4
Nº participantes incorporados	12	Nº participantes post-tratamiento	0
N° de fallas de screening	8	N° participantes finalizados	0

Participantes discontinuados	Ninguno ☒
Código de participante	Motivo

Eventos adversos serios no RAMSI	Ninguno £
Código de participante	Descripción
13191003	Muerte por Progresión de Enfermedad (27-Sep-2022)
13191005	Sepsis Abdominal (19-Ene-2023)
13191008	Hospitalización Programada (12-Ene-2023)
13191008	Hospitalización Programada (26-Ene-2023)
13191008	Hospitalización Programada (09-Feb-2023)
13191010	Dolor Abdominal (09-Ene-2023)

Desvíos mayores y desvíos menores reiterados	Ninguno £
Código de participante	Descripción
13191001	Fecha de detección del desvío: 26-Dic-2022 Desvio Mayor

	Descripción: Nuevo ICF (11Jul22 V5.5.5) no firmado por el paciente en la siguiente visita luego de que el ICF estuviera disponible. Fecha de Inicio del Desvio: 28-Nov-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Dec-2022. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con el PI en la Visita de Monitoreo del 26-Dic-2022, y se identificó que la causa fue que una nueva Coordinadora no estaba al tanto del correcto proceso de re-consentimiento. Se indicó re-entrenar a esta Coordinadora. Paciente firmó el ICF en la siguiente visita. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Se completó el re-entrenamiento a la Coordinadora. Paciente firmó el ICF en la siguiente visita. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol, completando los entrenamientos disponibles y proveidos por el Patrocinador, sabiendo que pueden recurrir a la Monitora por ayuda.
13191001	Fecha de detección del desvío: 26-Dic-2022 Desvio Menor Reiterado Descripción: No se cumplió con ALCOA; Imágenes no documentadas o archivadas con el documento fuente; sin ingreso de datos; Reports de Lab Central sin firma ni fecha de evaluación. Fecha de Inicio del Desvio: 18-Aug-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 26-Dec-2022. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: Monitora pide que se archiven las imágenes, e ingresar aclaraciones en el documento fuente. Firmar y fechar reportes de lab. Desviaciones fueron discutidas con PI y SubInv, y se re-entrenó en la importancia de documentar todos los procedimientos de manera contemporánea. Medidas correctivas implementadas por el investigador: SubInv confirmó que los reportes de lab si habían sido evaluados para confirmar seguridad del paciente antes de administración de la droga, y que las imágenes también se evaluaron apenas obtenidas. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Que los laboratorios que se evaluan para seguridad son todos y están evolucionados y/o evaluados en cada visita. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Imprimir reportes finales de laboratorio: fechar y firmar; mismo proceso con imágenes.
13191002	Fecha de detección del desvío: 26-Dic-2022 Desvio Mayor Descripción: Nuevo ICF (11Jul22 V5.5.5) no firmado por el paciente en la siguiente visita luego de que el ICF estuviera disponible. Fecha de Inicio del Desvio: 29-Nov-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Dec-2022. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con el PI en la Visita de Monitoreo del 26-Dic-2022, y se identificó que la causa fue que una nueva Coordinadora no estaba al tanto del correcto proceso de re-consentimiento. Se indicó re-entrenar a esta Coordinadora. Paciente firmó el ICF en la siguiente visita. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Se completó el re-entrenamiento a la Coordinadora. Paciente firmó el ICF en la siguiente visita.

	Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol.
13191002	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: Paciente no cumple con criterio de Inclusión 11, pero fue randomizado. Documento Fuente confirma que paciente recibió tratamiento adjuvante, pero no menciona que el paciente tenía evidencia de recurrencia de la enfermedad durante o dentro de 6 meses de la última dosis. Esta información fue completada en el Pfizer Eligibility Form y aprobado por el Patrocinador para ser randomizado el 27Sep22. Fecha de inicio del desvío: 27-Sep-2022 Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 02-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con la SubInv (PI estaba de vacaciones). Personal del centro re-entrenado en revisión de criterios de elegibilidad. Medidas correctivas implementadas por el investigador: SubInv evaluó la condición del paciente y refirió y confirmó que no se encuentran riesgos a la salud y seguridad del paciente. Medidas preventivas implementadas por el investigador:Reentrenamiento del personal. Llenado del Elegibility Form realizado por SubInv.
13191007	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: En el proceso de consentimiento (ICF 11Jul22, V5.5.5) datos necesarios según BPC, reglas de ANMAT (como nombre del protocolo, si una copia se entregó), no fueron documentadas en el proceso de consentimiento. Fecha de inicio del desvío: 28-Nov-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con la SubInv nuevamente, ya que un re-entrenamiento en proceso de consentimiento ya había ocurrido en la visita de monitoreo anterior. Se pidió corregir y completar la documentación de como ocurrió el proceso de consentimiento. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Revisión del proceso de consentimiento y su documentación por parte de quien lo realiza. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente según su rol pare desempeñar sus funciones. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol, completando los entrenamientos disponibles y provistos por el Patrocinador, sabiendo que pueden recurrir a la Monitora por ayuda.
13191008	Desvío mayor. Descripción: Evento Adverso Serio Hospitalización Programada del 09Feb23 no reportado dentro de las 24 horas desde toma de conocimiento. La fecha de toma de conocimiento no se encuentra. Fecha de inicio del desvío: 09-Feb-2023 Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 09-Feb-2023.

	Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora revisó el proceso de reporte de EAS, y el personal tuvo problemas para notificarlo usando el sistema del Patrocinador PSSA. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Revisión de materiales de reporte de EAS, y uso del sistema de reporte de EAS del Patrocinador (PSSA). SubInv con acceso a PSSA para evitar reportes de EAS retrasados. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol. Tener más de 1 SubInv con acceso al PSSA.
13191009	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: En el proceso de consentimiento (ICF 11Jul22, V5.5.5) datos necesarios según BPC, reglas de ANMAT (como nombre del protocolo, si una copia se entregó), no fueron documentadas en el proceso de consentimiento. Fecha de inicio del desvío: 16-Dic-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con la SubInv nuevamente, ya que un re-entrenamiento en proceso de consentimiento ya había ocurrido en la visita de monitoreo anterior. Se pidió corregir y completar la documentación de como ocurrió el proceso de consentimiento. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Revisión del proceso de consentimiento y su documentación por parte de quien lo realiza. Medidas preventivas implementadas por el patrocinador: Asegurarse en cada Visita de Monitoreo (virtual o presencial) de revisar el Log de Delegación y asegurarse de que nuevos integrantes sean entrenados adecuadamente según su rol pare desempeñar sus funciones. Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol, completando los entrenamientos disponibles y provistos por el Patrocinador, sabiendo que pueden recurrir a la Monitora por ayuda.
13191010	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvío mayor. Descripción: Evento Adverso Serio Dolor abdominal no reportado dentro de las 24 horas desde toma de conocimiento. El EAS fue descrito en la ficha clínica, pero no reportado al Patrocinador. Paciente retiró consentimiento. Fecha de inicio del desvío: 10-Ene-2023. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 09-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora discutió esto con la SubInv (PI estaba de vacaciones). Personal del centro tendrá un re-entrenamiento en reportes de EAS en próxima Visita de Monitoreo, además de re-entrenamiento realizado telefónicamente en el uso del sistema de reporte de EAS. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Revisión de materiales de reporte de EAS, y uso del sistema de reporte de EAS del Patrocinador (PSSA). Medidas preventivas implementadas por el investigador: Cada nuevo integrante sea entrenado en los aspectos necesarios de su rol. Tener más de 1 SubInv con acceso al PSSA.
13191012	Fecha de detección del desvío: 02-Feb-2023. Desvio Mayor. Descripción: SubInv que firmó el ECF (11Jul22, V5.5.5) no es el mismo SubInv que document el proceso, y no hay mención de esta discrepancia en el documento fuente,

	Fecha de Inicio del Desvio: 16-Dec-2022. Fecha de toma de conocimiento del desvío por parte del patrocinador: 15-Feb-2023. Medidas correctivas implementadas por el patrocinador: La Monitora a discutir este hallazgo con el PI en la siguiente Visita de Monitoreo, planificada para el 27Mar23. Información entregada al PI en la Carta de Seguimiento enviada el 15Feb23. Se pide re-entrenar a los SubInv en el proceso de consentimiento. Medidas correctivas implementadas por el investigador: Se completará el re-entrenamiento a los SubInv en el proceso de consentimiento y su correcta documentación.

Nota: Para comunicación de desvíos, se solicita adjuntar al formulario un informe detallado de los mismos.

Investigador **Firma, fecha y aclaración**	**Representante del patrocinador** **Firma, fecha y aclaración**
Dr. Juan Manuel O'Connor Oncología Clínica M.N. 102.684 ALEXANDER FLEMING 06/03/2023	7-Mar. 2023 PFIZER S.R.L. VERONICA P. SIMUNIC CO-DIRECTORA TECNICA APODERADA LEGAL

Gmail

Alejandra Tofalo [redacted]

RE: C4221015 - Informe de avance 26122022 a 03032023 - Elevación para su notificación

1 mensaje

CEIAF <ceiaf@alexanderfleming.org> 7 de marzo de 2023, 11:16
Para: Alejandra Tofalo [redacted] Daiana Belen Perez <regulatorio@incoas.com.ar>, Maria Belen Calcagno [redacted]
Cc: Juan Manuel OConnor [redacted]

Buenos días,

Recibido.

Saludos.-

Milena Sol Lareu
Secretaria Ejecutiva Comité de Ética
ceiaf@alexanderfleming.org

Cel. [redacted]

Instituto Alexander Fleming
Cramer 1180 · C.A.B.A.

www.alexanderfleming.org

De: Alejandra Tofalo [redacted]
Enviado el: lunes, 6 de marzo de 2023 20:42
Para: Comite de Etica <ceiaf@alexanderfleming.org>

CC: Juan Manuel OConnor [redacted] Daiana Belen Perez <regulatorio@incoas.com.ar>; Maria Belen Calcagno [redacted]
Asunto: C4221015 - Informe de avance 26122022 a 03032023 - Elevación para su notificación

Estimado Dr Mordoh,

Se eleva para su notificación del estudio C4221015 IP Dr O´ connor:

Informe de avance periodo 26/12/2022 al 03/03/2023

Solicito a ud por favor acuse de recibo.

Saludos cordiales,

Alejandra

María Alejandra Tofalo

SSU & Regulatory Specialist I| Senior Start-Up & Regulatory - INCOAS

Instituto Médico Especializado Alexander Fleming

Crámer 1180 Ciudad Autónoma Buenos Aires, C1426ANZ | Argentina

NUEVA ENTRADA PARA MONITORES Y RECEPCIÓN DE MATERIALES: Conesa 1075 - Ciudad Autónoma Buenos Aires, C1426ANZ | Argentina

TE 5411 3221 8900 int 8123/8122 - Nuevos internos -

Cel [redacted]

Fax 5411 3221-8956

Gmail Alejandra Tofalo [redacted]

RE: Pfizer, C4221015, Argentina, Site 1319 PI O'Connor, Suspensión de Enrollamiento/Enrollment Hold - 12-Jan-2023- Elevación para su notificación

1 mensaje

CEIAF <ceiaf@alexanderfleming.org> 7 de marzo de 2023, 10:49
Para: Alejandra Tofalo [redacted]
Cc: Juan Manuel OConnor [redacted] Maria Belen Calcagno [redacted]
Daiana Belen Perez <regulatorio@incoas.com.ar>

Buenos días,

Recibido.

Saludos.-

Milena Sol Lareu
Secretaria Ejecutiva Comité de Ética
ceiaf@alexanderfleming.org
Cel. [redacted]

Instituto Alexander Fleming
Cramer 1180 · C.A.B.A.

www.alexanderfleming.org

De: Alejandra Tofalo [redacted]
Enviado el: viernes, 3 de marzo de 2023 20:34
Para: Comite de Etica <ceiaf@alexanderfleming.org>

CC: Juan Manuel OConnor [redacted] Maria Belen Calcagno [redacted] Daiana Belen Perez <regulatorio@incoas.com.ar>
Asunto: Pfizer, C4221015, Argentina, Site 1319 PI O'Connor, Suspensión de Enrollamiento/Enrollment Hold - 12-Jan-2023- Elevación para su notificación

Estimado Dr Mordoh,

Se notifica a vuestro comité del estudio C4221015 IP Dr O´ connor:

- La suspensión de enrolamiento de parte del sponsor y el acta que este mismo ha presentado en ANMAT.

Solicito a ud por favor acuse de recibo.

Saludos cordiales,

Alejandra

María Alejandra Tofalo

SSU & Regulatory Specialist I| Senior Start-Up & Regulatory - INCOAS

Instituto Médico Especializado Alexander Fleming

Crámer 1180 Ciudad Autónoma Buenos Aires, C1426ANZ | Argentina

NUEVA ENTRADA PARA MONITORES Y RECEPCIÓN DE MATERIALES: Conesa 1075 - Ciudad Autónoma Buenos Aires, C1426ANZ | Argentina

TE 5411 3221 8900 int 8123/8122 - Nuevos internos -

Cel [redacted]

Fax 5411 3221-8956

Study Assignment	Full Name	Role	Site	Training	Completion Status	Completion Date
ACTIVE	Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Good Clinical Practice for Investigational Site Staff	Completed	04-Jan-2022
ACTIVE	Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Signatures	Completed	24-Feb-2022
ACTIVE	Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Data Entry	Completed	24-Feb-2022
ACTIVE	Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site Training (V7: Feb 2023)	Completed	28-Aug-2022
ACTIVE	Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	30-Nov-2022
ACTIVE	Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Pathology Report Training	Completed	21-Feb-2023
ACTIVE	Carrizo Amendola, Leandro	Site Pharmacist	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 3, 24 February 2021	Completed	18-Jul-2022
ACTIVE	Carrizo Amendola, Leandro	Site Pharmacist	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	18-Jul-2022
ACTIVE	Carrizo Amendola, Leandro	Site Pharmacist	1319(Ongoing)	Impala V2.0	Completed	22-Jul-2022
ACTIVE	Martinez, Ivan Gonzalo	Coordinator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site Training (V7: Feb 2023)	Not Started	
ACTIVE	Martinez, Ivan Gonzalo	Coordinator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Not Started	
ACTIVE	Martinez, Ivan Gonzalo	Coordinator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Data Entry	Completed	03-Nov-2022
ACTIVE	Martinez, Ivan Gonzalo	Coordinator	1319(Ongoing)	Impala V2.0	Completed	03-Nov-2022
ACTIVE	Perez, Daiana	Coordinator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site Training (V7: Feb 2023)	Not Started	
ACTIVE	Perez, Daiana	Coordinator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	In Progress	
ACTIVE	Retamuza, María Paula	Coordinator	1319(Ongoing)	Good Clinical Practice for Investigational Site Staff	Completed	12-Apr-2021
ACTIVE	Retamuza, María Paula	Coordinator	1319(Ongoing)	Impala V2.0	Completed	27-Jul-2022
ACTIVE	Retamuza, María Paula	Coordinator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	28-Jul-2022
ACTIVE	Retamuza, María Paula	Coordinator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site Training (V7: Feb 2023)	Completed	07-Feb-2023
ACTIVE	Reyna, Juan Ignacio	SIRIUS Contact	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site Training (V7: Feb 2023)	Completed	12-Jun-2022
ACTIVE	Reyna, Juan Ignacio	SIRIUS Contact	1319(Ongoing)	SIRIUS for Safety Reporting Training	Completed	27-Jul-2022
ACTIVE	Reyna, Juan Ignacio	SIRIUS Contact	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Signatures	Completed	27-Jul-2022
ACTIVE	Reyna, Juan Ignacio	SIRIUS Contact	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Data Entry	Completed	27-Jul-2022
ACTIVE	Reyna, Juan Ignacio	SIRIUS Contact	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	28-Jul-2022
ACTIVE	Reyna, Juan Ignacio	SIRIUS Contact	1319(Ongoing)	Pfizer's Serious Adverse Event Submission Assistant (PSSA) Tool	Completed	16-Nov-2022

Study Assignment	Full Name	Role	Site	Training	Completion Status	Completion Date
ACTIVE	Ruiz, Cintia Mabel	Site Pharmacist	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 3, 24 February 2021	Completed	21-Jul-2022
ACTIVE	Ruiz, Cintia Mabel	Site Pharmacist	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	21-Jul-2022
ACTIVE	Ruiz, Cintia Mabel	Site Pharmacist	1319(Ongoing)	Impala V2.0	Completed	22-Jul-2022
ACTIVE	Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Good Clinical Practice for Investigational Site Staff	Completed	15-Sep-2020
ACTIVE	Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site Training (V7: Feb 2023)	Completed	12-Jan-2023
ACTIVE	Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Pathology Report Training	Completed	12-Jan-2023
ACTIVE	Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	13-Jan-2023
ACTIVE	Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	SIRIUS for Safety Reporting Training	Completed	13-Jan-2023
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	Good Clinical Practice for Investigational Site Staff	Completed	01-Jul-2021
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Completed	29-Jul-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	SIRIUS for Safety Reporting Training	Completed	29-Jul-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site	Completed	29-Jul-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Pathology Report Training	Completed	29-Jul-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	Impala V2.0	Completed	29-Jul-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Signatures	Completed	08-Aug-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Data Entry	Completed	08-Aug-2022
ACTIVE	Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	1319(Ongoing)	Pfizer's Serious Adverse Event Submission Assistant (PSSA)	Completed	30-Nov-2022
ACTIVE	Ms Tofalo, Alejandra	Lab Supply Contact	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site	Not Started	
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	SIRIUS for Safety Reporting Training	Completed	21-Aug-2020
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Good Clinical Practice for Investigational Site Staff	Completed	13-Oct-2021
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Serious Adverse Event Reporting Responsibilities Study Site	Completed	03-May-2022
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2(	Completed	16-Aug-2022
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	C4221015 Pathology Report Training	Completed	16-Aug-2022
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Impala V2.0	Completed	10-Nov-2022
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Signatures	Completed	10-Nov-2022
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	Pfizer's Serious Adverse Event Submission Assistant (PSSA)	Completed	10-Nov-2022
ACTIVE	Ms. Pfluger, Yanina	Sub-Investigator	1319(Ongoing)	InForm Site Training for Data Entry	Completed	17-Feb-2023

RAMSI nacionales

From:	SUSARPfizer,ARG
To:	ramsinac@anmat.gob.ar
Cc:	SUSARPfizer,ARG
Subject:	ENCORAFENIB Comunicación de RAMSI nacional
Date:	Tuesday, January 31, 2023 12:31:22 PM
Attachments:	image001.png planilla_ramsi_argentina_PV202300015465 .xls ENCORAFENIB - ARGENTINA - {HA} Argentina - Clinical-PV202300015465-0-YYY-31-Jan-2023-114334.294.pdf

---

De nuestra mayor consideración:

Adjunto encontrarán 1 reporte de seguridad (RAMSI) nacional, correspondiente a la droga Encorafenib y/o comparador utilizada en los siguientes ensayos clínicos, a saber:

Título de ensayo clínico ARRAY-818-302 (Expediente N° 1-0047-0002-000131-16-3; Disposición DI-2017-10939-APN-ANMAT#MS):"Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 grupos, de fase 3, de encorafenib + cetuximab más o menos binimetinib en comparación con irinotecan/cetuximab o infusión de 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (FA)/irinotecan (FOLFIRI)/cetuximab, con una fase de seguridad previa con encorafenib + binimetinib + cetuximab en pacientes con cáncer colonrrectal metastásico con mutación del gen BRAF V600E"

Título del ensayo clínico C4221015 (Expediente Nº 1-0047-0002-000947-21-7; Disposición N° DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS): “ESTUDIO DE FASE 3, ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MÁS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LÍNEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E”.

Título del ensayo clínico C4221016 (Expediente Nº 1-0047-0002-000857-21-6; Disposición N° DI-2021-4675-APN-ANMAT#MS): “Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego sobre los efectos de Encorafenib y Binimetinib más Pembrolizumab frente a placebo más Pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o melanoma localmente avanzado irresecable con mutación V600E/K en BRAF positiva”

Sin otro particular, saluda atentamente.

Pfizer Argentina
Drug Safety Unit

From:	SUSARPfizer,ARG
To:	ramsinac@anmat.gob.ar
Cc:	SUSARPfizer,ARG
Subject:	ENCORAFENIB Comunicación de RAMSI nacional
Date:	Tuesday, February 14, 2023 3:16:45 PM
Attachments:	image001.png planilla_ramsi_argentina_PV202300015465 .xls ENCORAFENIB - ARGENTINA - {HA} Argentina - Clinical-PV202300015465-1-YYY-14-Feb-2023-094108.239.pdf

De nuestra mayor consideración:

Adjunto encontrarán 1 reporte de seguridad (RAMSI) nacional, correspondiente a la droga Encorafenib y/o comparador utilizada en los siguientes ensayos clínicos, a saber:

Título de ensayo clínico ARRAY-818-302 (Expediente N° 1-0047-0002-000131-16-3; Disposición DI-2017-10939-APN-ANMAT#MS):"Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 grupos, de fase 3, de encorafenib + cetuximab más o menos binimetinib en comparación con irinotecan/cetuximab o infusión de 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (FA)/irinotecan (FOLFIRI)/cetuximab, con una fase de seguridad previa con encorafenib + binimetinib + cetuximab en pacientes con cáncer colonrrectal metastásico con mutación del gen BRAF V600E"

Título del ensayo clínico C4221015 (Expediente Nº 1-0047-0002-000947-21-7; Disposición N° DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS): “ESTUDIO DE FASE 3, ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MÁS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LÍNEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E”.

Título del ensayo clínico C4221016 (Expediente Nº 1-0047-0002-000857-21-6; Disposición N° DI-2021-4675-APN-ANMAT#MS): “Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego sobre los efectos de Encorafenib y Binimetinib más Pembrolizumab frente a placebo más Pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o melanoma localmente avanzado irresecable con mutación V600E/K en BRAF positiva”

Sin otro particular, saluda atentamente.

Pfizer Argentina
Drug Safety Unit

From:	SUSARPfizer,ARG
To:	ramsinac@anmat.gob.ar
Cc:	SUSARPfizer,ARG
Subject:	ENCORAFENIB Comunicación de RAMSI nacional
Date:	Friday, February 17, 2023 12:27:26 PM
Attachments:	planilla_ramsi_argentina_PV202300026674_INITIAL.xls ENCORAFENIB - ARGENTINA - {HA} Argentina - Clinical-PV202300026674-0-YYY-17-Feb-2023-063725.400.pdf image001.png

---

De nuestra mayor consideración:

Adjunto encontrarán 1 reporte de seguridad (RAMSI) nacional, correspondiente a la droga Encorafenib y/o comparador utilizada en los siguientes ensayos clínicos, a saber:

Título de ensayo clínico ARRAY-818-302 (Expediente N° 1-0047-0002-000131-16-3; Disposición DI-2017-10939-APN-ANMAT#MS):"Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 grupos, de fase 3, de encorafenib + cetuximab más o menos binimetinib en comparación con irinotecan/cetuximab o infusión de 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (FA)/irinotecan (FOLFIRI)/cetuximab, con una fase de seguridad previa con encorafenib + binimetinib + cetuximab en pacientes con cáncer colonrrectal metastásico con mutación del gen BRAF V600E"

Título del ensayo clínico C4221015 (Expediente Nº 1-0047-0002-000947-21-7; Disposición N° DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS): “ESTUDIO DE FASE 3, ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MÁS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LÍNEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E”.

Título del ensayo clínico C4221016 (Expediente Nº 1-0047-0002-000857-21-6; Disposición N° DI-2021-4675-APN-ANMAT#MS): “Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego sobre los efectos de Encorafenib y Binimetinib más Pembrolizumab frente a placebo más Pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o melanoma localmente avanzado irresecable con mutación V600E/K en BRAF positiva”

Sin otro particular, saluda atentamente.

Pfizer Argentina
Drug Safety Unit

Comunicaciones adjuntas

Fecha: 2023-02-28

Para: Usuarios del Manual del Investigador (IB) de PF-07263896 (Encorafenib)

Fecha aniversario de entrada en vigencia del IB: 2023-03-31

De: Adam Schayowitz, Líder del Equipo de Productos del IB

CC: Alessandra Di Pietro, Líder Clínico Global (GCL)

Elena Beyzarov, Líder de Riesgos de Seguridad (SRL)

Kaska (Katarzyna) Kowanetz, Líder de Asuntos Regulatorios Global (GRL)

De acuerdo con los Lineamientos de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), se ha realizado la revisión anual del estudio de PF-07263896 (Encorafenib), número de edición 13 del IB con fecha de mayo de 2022. No se prevé que los datos o la información adicionales que se incluirán en la revisión del IB estén disponibles en el plazo del ciclo de revisión anual programado. Se proporcionará una actualización tan pronto como los datos estén disponibles. Adam Schayowitz, Líder del Equipo de Productos del IB, tomó esta decisión junto con Alessandra Di Pietro (GCL), Elena Beyzarov (SRL) y Kaska (Katarzyna) Kowanetz (GRL).

El tipo de datos o información que se incluirá en el IB revisado será:

[X]	Seguridad	[X]	No clínicos	[X]	Clínicos	[ ]	Regulatorios	[ ]	Otro (especifique)

Continúe con el uso del IB mencionado anteriormente hasta nuevo aviso.

March 8, 2023

Certification of Accuracy

This is to certify that the translation(s) of the document(s) indicated below is a/are true and correct rendition(s) from the source language into the target language(s) indicated below, with regard to content and format to the best of my knowledge and belief. The translations were performed in accordance with the established quality control procedures using qualified individuals and in accordance with generally recognized industry practices and standards.

RWS Regulated Industries' Project No:	231-C2172A-PFCD
Requesting Company:	Pfizer
Source Filename(s):	PF-07263896 (Encorafenib) 2023 IB Annual Review Memo (T2)
Study Number:	C4221016
Source Language:	English
Target Language:	Spanish (Latin America)
Document Type	DT12 = Memos and Correspondence
Document Date (Original)	7th March 2023
Translation Date	8th March 2023
Translation Review Date	8th March 2023
Translator Qualification Type	Translation vendor
Translation Vendor	RWS
Translator Name	RWS Project number contains record of Translator
Reviewer Name	RWS Project number contains record of Reviewer

Sincerely,

Giulia Bandera Digitally signed by Giulia Bandera [redacted] c=GB

Name

RWS Regulated Industries

Company

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Documentación Complementaria

Número:

Referencia: Informe periódico, informe de desvío, informe final firmado por el investigador

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Carátula Expediente

Número: PV-2022-116360131-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 31 de Octubre de 2022

Referencia: Carátula del expediente EX-2022-116360117- -APN-DERM#ANMAT

Expediente: EX-2022-116360117- -APN-DERM#ANMAT
Fecha Caratulación: 31/10/2022
Usuario Caratulación: TAD DERM DIR (TAD_DERM_DIR)
Usuario Solicitante: TAD DERM DIR (TAD_DERM_DIR)
Código Trámite: ANMA00212 - Estudios de Investigación Clínica en Farmacología
Descripción: Informes periódicos, finales y de desvíos en estudios de investigación clínica en farmacología
Cuit/Cuil: [redacted]
Tipo Documento: ---
Número Documento: ---
Persona Física/Persona Jurídica
Apellidos: ---
Nombres: ---
Razón Social: PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA
Email: [redacted]
Teléfono: [redacted]
Pais: ---
Provincia: CIUDAD DE BUENOS AIRES
Departamento: COMUNA 4
Localidad: NUEVA POMPEYA
Domicilio: Carlos Berg - 3669
Piso: 1
Dpto: ---
Código Postal: 1437

Observaciones: ---

Motivo de Solicitud de Caratulación: Informes periódicos, finales y de desvíos en estudios de investigación clínica en farmacología

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.31 12:21:30 -03:00

TAD DERM DIR
Analista
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.31 12:21:30 -03:00

Formularios EFCA 5.2

FORMULARIO EFCA5.2 V2	PRESENTACIÓN DE INFORME PERIÓDICO/FINAL Y COMUNICACIÓN DE DESVÍOS Código 111610/111611/111612

Información específica por investigador y centro de investigación		
Periodo comprendido	08-Jul-2022/14-Oct-2022	
Nombre del investigador	Juan Manuel Ramon O´connor	
Nombre del centro	Instituto Médico Especializado Alexander Fleming	
Dirección del centro	Provincia	Ciudad Autónoma de Buenos Aires Buenos Aires
	Departamento	Ciudad Autónoma de Buenos Aires Buenos Aires
	Localidad	Ciudad Autónoma de Buenos Aires Buenos Aires
	Calle y número	Cramer 1180
	Código postal	C1426ANZ
Título y fase del estudio	ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CANCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E – Código de protocolo C4221015	
N° Disposición o nota de autorización del centro	1-0047-0002-000947-21-7	
Fecha de incorporación del primer participante	08-Sep-2022	
Número de visitas de monitoreo en el **periodo**	3	
Detalle de cambios en la composición del CEI	Se adjunta	

Nota: si se trata de un informe final, completar con la información de todo el estudio.

Estado actual del estudio en el centro			
N° participantes potenciales	18	N° participantes en tratamiento	2
N° participantes incorporados	3	N° participantes post-tratamiento	0
N° de fallas de screening	1	N° participantes finalizados	0

Participantes discontinuados	Ninguno x
Código de participante	Motivo

Eventos adversos serios no RAMSI	Ninguno
Código de participante	Descripción
13191003	Muerte

Desvíos mayores y desvíos menores reiterados	Ninguno x
Código de participante	Descripción

Nota: Para comunicación de desvíos, se solicita adjuntar al formulario un informe detallado de los mismos

Investigador Firma, fecha y aclaración	Representante del patrocinador Firma, fecha y aclaración
Dr. JUAN MANUEL O'CONNOR MN 102.684 21/Oct/2022	26/Oct/2022 PFIZER S.R.L. VERONICA P. SIMUNIC CO-DIRECTORA TECNICA APODERADA LEGAL

LISTADO DE MIEMBROS DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO ALEXANDER FLEMING (CEIAF)

(vigencia desde 06/08/2021)

Nombre de cada miembro	Fecha nacimiento	Sexo	Profesión/ocupación	Posición en el CEI	Relación con la institución	Horas semanales asignadas por el Director al CEI
1- José Mordoh	19/02/1939	Masculino	Médico - Investigador	Presidente	Jefe Bioterapia	10
2- Ezequiel Nino	30/10/1972	Masculino	Abogado	Miembro Titular	No	2
3- Mariana Aris	05/08/1980	Femenino	Biotecnóloga	Miembro Titular	No	2
4- Mariana Alicia Hirschfeld	16/08/1976	Femenino	Martillero Público	Miembro Titular	No – Miembro de la comunidad	2
5- Claudio Marcelo Martin	17/07/1966	Masculino	Médico	Miembro Titular	Jefe de Oncología Torácica	2
6-Fernando Enrique Petracci	12/02/1976	Masculino	Médico	Miembro Titular	Coordinador Docente Adjunto	2
7- Silvana Ribelle	04/03/1973	Femenino	Empleada	Miembro Titular	No – Miembro de la comunidad	2
8- Sergio Gabriel Rivero	01/08/1984	Masculino	Médico	Miembro Suplente	Médico del Staff	1
9- Michele Bianchini	01/11/1972	Masculino	Biólogo	Miembro Suplente	No	1

Dr. José Mordoh

Presidente CEIAF

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Documentación Complementaria

Número: RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 31 de Octubre de 2022

Referencia: Informe periódico, informe de desvío, informe final firmado por el investigador

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.31 12:12:42 -03:00

CAROLA TONDO -
en representación de
PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA -

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.31 12:12:43 -03:00

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Carátula Expediente

Número: PV-2023-129619439-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Octubre de 2023

Referencia: Carátula del expediente EX-2023-129619422- -APN-DERM#ANMAT

Expediente: EX-2023-129619422- -APN-DERM#ANMAT
Fecha Caratulación: 31/10/2023
Usuario Caratulación: TAD DERM DIR (TAD_DERM_DIR)
Usuario Solicitante: TAD DERM DIR (TAD_DERM_DIR)
Código Trámite: ANMA00212 - Estudios de Investigación Clínica en Farmacología
Descripción: Informes periódicos, finales y de desvíos en estudios de investigación clínica en farmacología
Cuit/Cuil: [redacted]
Tipo Documento: ---
Número Documento: ---
Persona Física/Persona Jurídica
Apellidos: ---
Nombres: ---
Razón Social: PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA
Email: [redacted]
Teléfono: [redacted]
Pais: ---
Provincia: CIUDAD DE BUENOS AIRES
Departamento: COMUNA 4
Localidad: NUEVA POMPEYA
Domicilio: Carlos Berg - 3669
Piso: 1
Dpto: ---
Código Postal: 1437

Observaciones: ---

Motivo de Solicitud de Caratulación: Informes periódicos, finales y de desvíos en estudios de investigación clínica en farmacología

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.31 14:52:18 -03:00

TAD DERM DIR
Analista
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.31 14:52:18 -03:00

FORMULARIO EFCA5.2 V2	PRESENTACIÓN DE INFORME PERIÓDICO/FINAL Y COMUNICACIÓN DE DESVÍOS Código 111610/111611/111612

Información específica por investigador y centro de investigación		
Periodo comprendido	14/OCT/2022 a 30/SEP/2023 - Informe Periódico	
Nombre del investigador	Juan Manuel Ramon O´Connor	
Nombre del centro	Instituto Médico Especializado Alexander Fleming	
Dirección del centro	Provincia	Ciudad Autónoma de Buenos Aires
	Departamento	Ciudad Autónoma de Buenos Aires
	Localidad	Ciudad Autónoma de Buenos Aires
	Calle y número	Crámer 1180
	Código postal	C1426ANZ
Título y fase del estudio	ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E, Protocolo C4221015.	
Nº Disposición o nota de autorización del centro	DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS 1-0047-0002-000947-21-7	
Fecha de incorporación del primer participante	18 de agosto de 2022	
Número de visitas de monitoreo en el **periodo**	7	
Detalle de cambios en la composición del CEI	Sin Cambios	

Nota: si se trata de un informe final, completar con la información de todo el estudio.

Estado actual del estudio en el centro			
Nº participantes potenciales	18	Nº participantes en tratamiento	0
Nº participantes incorporados	12	Nº participantes post-tratamiento	2
Nº de fallas de screening	8	Nº participantes finalizados	0

Participantes discontinuados	Ninguno ☐
Código de participante	Motivo
13191002	Fallecimiento
13191009	Fallecimiento 25Jun2023

Eventos adversos serios no RAMSI	Ninguno ☐
Código de participante	Descripción
13191005	19Enero2023 - Sepsis Abdominal
13191010	10Enero2023- Migración de stent
13191008	12Enero2023 - Hospitalización programada por reacción de hipersensibilidad al medicamento
13191008	26Enero2023 - Hospitalización programada por reacción de hipersensibilidad al medicamento
13191008	09Feb2023 - Hospitalización programada por reacción de hipersensibilidad al medicamento
13191009	02Junio2023 - Progresión de neoplasias
13191002	22Jul2023- Progresión de neoplasias

Desvíos mayores y desvíos menores reiterados	Ninguno X

Código de participante	Descripción

Nota: Para comunicación de desvíos, se solicita adjuntar al formulario un informe detallado de los mismos

Investigador **Firma, fecha y aclaración**	**Representante del patrocinador** **Firma, fecha y aclaración**
firma, aclaración y sello legible Juan Manuel OConnor MN 102684 25Octubre2023	26-Oct-23 PFIZER S.R.L. VERONICA P. SIMUNIC CO-DIRECTORA TECNICA APODERADA LEGAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Documentación Complementaria

Número: RE-2023-128855109-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 30 de Octubre de 2023

Referencia: Informe periódico, informe de desvío, informe final firmado por el investigador

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.30 12:27:16 -03:00

CAROLA TONDO - [redacted]
en representación de
PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA - [redacted]

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.30 12:27:17 -03:00

ADJUNTO RESPUESTA 16

[logotipo:] *Pfizer* INFORME DE MONITOREO DEL CENTRO

Este formulario es obligatorio y no se puede personalizar

ID del protocolo: C4221015 Número del centro: 1319

Fecha de inicio: 02-feb-2023 Fecha de finalización: 02-feb-2023 Cantidad total de días: 1

Nombre del investigador: O Connor, Juan Manuel

PARTICIPANTES	
Nombre	**Función**
Pérez, Daiana	Coordinadora
Retamuza, María	Coordinadora
Carrizo Amendola, Leandro	Farmacéutico del centro
Ruiz, Cintia	Farmacéutica del centro
Tofalo, Alejandra	Contacto de Suministros de Laboratorio
Waisberg, Federico	Subinvestigador
Flamenco, Pilar	Supervisora principal

TIPO DE MONITOREO	
Elija de la lista:	En el centro: Provisional

DETALLES DE MONITOREO VIRTUAL	
¿Cómo se accedió a la fuente del sujeto?	N/C
Si selecciona “Otro”, especifique:	N/C

CONSENTIMIENTO INFORMADO				
	Sí	**No**	**N/C**	**N/E**
¿Se obtuvo correctamente el consentimiento de todos los sujetos y/o del representante legal del sujeto antes de la realización de cualquier procedimiento relacionado con el estudio? ¿Se registró el proceso de consentimiento informado en los documentos fuente y se entregó una copia a los sujetos?	☐	☒	☐	☐
¿Se revisaron y documentaron adecuadamente los documentos de consentimiento informado (DCI), incluidas las revisiones, en el registro de seguimiento de DCI?	☒	☐	☐	☐
Si es necesario, ¿se volvió a obtener el consentimiento de todos los sujetos y/o del representante legal del sujeto en forma oportuna?	☒	☐	☐	☐
Comentarios	Se revisó el proceso de consentimiento del DCI para los siguientes sujetos: 13191002, 13191005, 13191007, 13191008, 13191009, 13191010, 13191011 y 13191012. Dado que el informe no se actualizó correctamente, algunos sujetos no se muestran en el registro de seguimiento de DCI de CTMS de Siebel (n.° 13191009). El proceso en general es correcto; sin embargo, faltan algunos datos solicitados por el Ministerio de Salud local, p. ej., la hora de inicio del proceso del DCI, la copia entregada al sujeto, la verificación de la comprensión del sujeto, la entrega de una tarjeta de emergencia al sujeto, etc. Además, el proceso de DCI del participante n.° 13191012 fue documentado por la Dra. Pfluger, sin embargo, el DCI fue firmado por el Dr. Waisberg. No se menciona si ambos miembros del personal estuvieron presentes durante el proceso. Consulte la sección de DP para obtener más detalles. PVN15Feb2023 El sujeto n.° 13191009 fue ingresado en Inform. El DCI se actualizó correctamente.			

☐ Sin comentarios

DATOS Y DOCUMENTOS FUENTE				
	Sí	**No**	**N/C**	**N/E**
¿Los documentos fuente cumplen con los requisitos de exacto, legible, contemporáneo, original, atribuible, completo, consistente, duradero, disponible (ALCOACCEA)?	☐	☒	☐	☐
¿La verificación de datos fuente/revisión de documentos fuente se completó según el plan de gestión de proveedores (SMP)?	☐	☒	☐	☐
¿Hay documentación de la revisión de la elegibilidad del sujeto realizada por un miembro debidamente calificado del personal del centro del investigador?	☒	☐	☐	☐

DATOS Y DOCUMENTOS FUENTE				
	Sí	**No**	**N/C**	**N/E**
¿Están completos todos los formularios de informe de caso (CRF)/todas las entradas de datos electrónicos?	☐	☒	☐	☐
¿Se cumple con los requisitos de puntualidad del ingreso de datos?	☐	☒	☐	☐
¿Se resolvieron oportunamente las consultas/formularios de aclaración de datos pendientes?	☐	☒	☐	☐
Comentarios	Durante la 1.a olMV y después de cada oIMV, el centro recibió instrucciones de ingresar los datos según las pautas (es decir, 4 días). Los resultados de las pruebas de embarazo mensuales se archivan en las historias clínicas; sin embargo, falta la verificación de métodos anticonceptivos. La revisión de los informes de estudios por imágenes y el cotejo con Mis ensayos están pendientes de ser completados por el auxiliar de investigación clínica (CRA); sin embargo, se ha observado que el envío de imágenes no está documentado en las historias clínicas como se informó en los informes de visita de monitoreo (MVR) anteriores. Los diarios de administración de dosis de los sujetos no se documentan en las historias clínicas si se entregan y se recuperan en cada visita. Tema ya analizado con el IP y el personal del centro. Algunos diarios recuperados están archivados. La documentación de EA/SAE no es precisa. Faltan datos tales como fechas de inicio/finalización, criterios de gravedad, fecha de conocimiento del centro, entre otros. La verificación de datos fuente (SDV)/revisión de datos fuente (SDR) no se completó según el SMP debido a limitaciones de tiempo, pero también porque Inform no se actualizó correctamente. Las consultas no se resolvieron de manera oportuna según las pautas del patrocinador. Consulte las secciones de DP y problemas para obtener más detalles.			

☐ Sin comentarios

ARCHIVO DEL CENTRO DEL INVESTIGADOR				
	Sí	**No**	**N/C**	**N/E**
¿La conciliación entre el archivo del centro del investigador y el archivo maestro del ensayo (TMF) está vigente?	☐	☒	☐	☐
¿Se han recopilado todos los documentos esenciales requeridos para su envío al TMF?	☒	☐	☐	☐
¿Están todos los registros requeridos debidamente completados y actualizados?	☒	☐	☐	☐
Comentarios	Debido a las limitaciones de tiempo, el archivo del centro del investigador (ISF) no se revisó. Pendiente de completarse en el próximo oIMV.			

☐ Sin comentarios

DESEMPEÑO Y RECLUTAMIENTO DEL CENTRO				
	Sí	**No**	**N/C**	**N/E**
¿El personal del centro cumple con las reglamentaciones correspondientes?	☐	☒	☐	☐
¿Las actividades del estudio se realizan de acuerdo con el protocolo?	☐	☒	☐	☐
¿El centro dispone de personal adecuado para realizar el ensayo clínico?	☒	☐	☐	☐
¿Se están reclutando las cantidades requeridas de sujetos apropiados dentro del plazo acordado?	☒	☐	☐	☐
¿Se entregaron tarjetas de emergencia a todos los sujetos del estudio?	☐	☒	☐	☐
Comentarios	Según los datos y los sistemas fuente revisados, algunas actividades no se realizan de acuerdo con las instrucciones del patrocinador y los requisitos normativos aplicables. El paciente n.° 13191008 pasó nuevamente por el proceso de selección debido a un retraso del proveedor en cuanto al resultado de BRAF ya informado. Durante esta visita, el oCRA confirmó que los análisis de laboratorio de la selección se completaron en la misma fecha que la fecha de aleatorización, y que la elegibilidad se confirmó mediante análisis de laboratorio locales. No se notificó al patrocinador. Además, los SAE no se informan según los requisitos del patrocinador a través del sistema PSSA. El CRA intentó ayudar al coordinador regulador delegado a informar los SAE a través del sistema PSSA; sin embargo, los datos sobre la fuente no son lo suficientemente claros/completos como para informar los SAE mediante el sistema del patrocinador. El subinvestigador a cargo del seguimiento de este sujeto estaba de vacaciones durante esta visita de monitoreo del investigador (IMV). Los SAE se informan a través de Inform. El SAE correspondiente al sujeto n.° 13191010 no se informa en absoluto debido a que el participante no está registrado en Inform. No se documenta si se entregan tarjetas de emergencia a todos los participantes. Actualmente, la inscripción en el centro se encuentra suspendida.			

☐ Sin comentarios

PERSONAL DEL CENTRO Y CAPACITACIÓN				
	Sí	**No**	**N/C**	**N/E**
¿Las tareas aplicables se delegaron correctamente en el registro de delegación de tareas?	☒	☐	☐	☐
¿Todo el personal del centro recibió la capacitación correspondiente antes de realizar cualquier tarea relacionada con el estudio, según se indica en el registro de delegación de tareas?	☒	☐	☐	☐
¿Se ha implementado y archivado correctamente la documentación de la capacitación, las calificaciones y/o las certificaciones del personal del centro, según lo requiere el protocolo para realizar las tareas relacionadas con el estudio?	☒	☐	☐	☐
Para cualquier cambio relacionado con el centro o el personal, ¿se han actualizado todos los documentos relevantes y se ha realizado, documentado y archivado debidamente la capacitación del personal nuevo?	☒	☐	☐	☐
¿Las cuentas de usuario del sistema son precisas y están actualizadas para las funciones asignadas?	☐	☒	☐	☐
Comentarios	La Dra. Pfluger necesita acceder a Inform para completar y firmar Inform según las tareas que se le delegaron; sin embargo, aún no se ha proporcionado acceso. Consulte la sección de problemas. Miguel Gorriti, coordinador del estudio, ya no es delegado. Se ha delegado un nuevo coordinador del estudio; se revisaron las SSDL actualizadas. Se solicitó el acceso al sistema confirmado por el aCRA.			

☐ Sin comentarios

SEGURIDAD				
	Sí	**No**	**N/C**	**N/E**
¿Se documentaron, informaron, actualizaron y revisaron correctamente los eventos adversos (EA) desde el último contacto de monitoreo?	☐	☒	☐	☐
¿Se documentaron, informaron, actualizaron y revisaron correctamente los eventos adversos serios (SAE) desde el último contacto de monitoreo?	☐	☒	☐	☐
¿Se realizó una verificación de datos fuente/revisión de los documentos fuente de los SAE en este contacto de monitoreo?	☒	☐	☐	☐
Ingrese el ID del caso del SAE o el término del SAE para el caso identificado.	Se observaron cuatro SAE en esta visita: n.° 13191009, n.° 13191008 (X2) y n.° 13191010.			
¿Se ha revisado, informado y documentado debidamente la información nueva sobre EA y/o SAE previos desde el último contacto?	☐	☐	☒	☐
¿El investigador recibió, revisó y conservó correctamente las cartas de alerta sobre desviaciones con respecto al protocolo, y las envió a la Junta de Revisión Institucional/el Comité de Ética Independiente (IRB/IEC), según lo requerido?	☐	☐	☒	☐
¿El investigador ha recibido sospechas de reacciones adversas serias e inesperadas (SUSAR) e informes de actualización de seguridad del estudio clínico (CTSUR), los ha gestionado según la política del centro y los ha enviado a la Junta de Revisión Institucional/Comité de Ética Independiente (IRB/IEC), según lo requerido?	☒	☐	☐	☐
Comentarios	Faltan datos relacionados con los SAE en los documentos fuente, p. ej., la fecha de inicio/finalización no está claramente documentada, la relación con el IP, los criterios de seriedad. Además, los SAE no se están completando a través del sistema PSSA. No se ha informado el SAE correspondiente al sujeto n.º 13191010 a través del sistema PSSA ni de Inform. El IP y el subinvestigador principal (la Dra. Pfluger) estuvieron de vacaciones durante esta olMV. El Dr. Waisberg estaba presente, y mencionó que pensaba que el SAE correspondiente al sujeto n.º 13191010 había sido informado a través de Inform, pero el sujeto ni siquiera aparece registrado en el sistema. Consulte la sección de DP para obtener detalles. PVN15Feb, el 9 de febrero de 2023 el subinvestigador pudo ingresar todos los SAE en el sistema PSSA			

☐ Sin comentarios

PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN				
	Sí	**No**	**N/C**	**N/E**
¿Los registros de recepción están actualizados, fechados y firmados?	☐	☐	☐	☒
¿Los registros de entrega y recuento son correctos y están actualizados?	☐	☐	☐	☒

PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN	Sí	No	N/C	N/E
¿El fármaco del estudio se almacena/manipula de acuerdo con el protocolo, el Manual del investigador (IB), el producto en investigación (PI), las instrucciones de dosificación y administración (DAI) y/o la etiqueta, incluida la medición de la temperatura de almacenamiento?	☒	☐	☐	☐
¿El fármaco del estudio se entrega/administra de acuerdo con el protocolo, el IB, el manual del PI, las DAI y/o la etiqueta?	☐	☐	☐	☒
¿Hay un suministro adecuado del producto en investigación en el centro del estudio?	☒	☐	☐	☐
¿Se han devuelto y/o destruido los productos en investigación de acuerdo con las instrucciones, y se han documentado adecuadamente?	☐	☐	☐	☒
Si se crean y utilizan instrucciones para la devolución y la destrucción de productos en investigación en el centro, ¿son coherentes con los requisitos del protocolo?	☒	☐	☐	☐
¿Se sigue correctamente el procedimiento de aleatorización?	☐	☒	☐	☐
¿El proceso de cegamiento se gestiona según los requisitos del protocolo?	☐	☐	☒	☐
Si se ha realizado la apertura del ciego, ¿se ha notificado a Pfizer y se ha documentado correctamente?	☐	☐	☒	☐
Comentarios	Debido a las limitaciones de tiempo, no se revisaron los registros de entrega y recuento. Los elementos pendientes se elevaron al CTM. Como ya se mencionó, el procedimiento de aleatorización para el sujeto n.° 13191008 (n.° 13191004 anteriormente) no se completó según el requisito del patrocinador. La selección y la aleatorización se completaron el mismo día y la elegibilidad se determinó mediante laboratorios locales. El hallazgo se había observado remotamente al revisar los informes de laboratorio de PPD Preclarus; la revisión de la fuente estaba pendiente. Se había completado una nueva capacitación. Además, el participante n.° 13191002 fue aleatorizado sin que cumpliera con todos los criterios de inclusión. Consulte la sección de DP para obtener más detalles. El IP estaba de licencia anual durante esta olMV. El centro recibió dos pedidos el 3feb2023; el suministro del PI es adecuado.			

☐ Sin comentarios

GESTIÓN DE MUESTRAS/BIOMUESTRAS/LABORATORIO	Sí	No	N/C	N/E
¿Hay suministros de laboratorio adecuados?	☒	☐	☐	☐
¿Los procedimientos para la recolección, el etiquetado, el almacenamiento y el envío de muestras biológicas son coherentes con los requisitos del protocolo, y se les realiza seguimiento conforme a ello?	☒	☐	☐	☐
¿El personal del centro realiza pruebas y procedimientos médicos de acuerdo con el protocolo?	☐	☒	☐	☐
Si hubo cambios en los métodos y/o rangos de referencia, ¿se ha recopilado la documentación correspondiente?	☐	☐	☒	☐
¿Los resultados de laboratorio se firmaron y fecharon de manera oportuna? ¿El investigador comentó los valores clínicamente significativos?	☐	☒	☐	☐
Comentarios	Como se mencionó anteriormente, el sujeto n.° 13191008 fue seleccionado nuevamente, los análisis de laboratorio de C1D1 se completaron el mismo día, es decir, el 1 de diciembre de 2022. De acuerdo con PA#4, la elegibilidad debe determinarse mediante laboratorios centrales; sin embargo, se utilizaron laboratorios locales, pero no se otorgó previamente la aprobación del patrocinador. Las muestras de BRAF se envían inmediatamente después de la obtención, después de que el participante firme el DCI. Las muestras de laboratorio se envían según las pautas del manual de laboratorio.			

☐ Sin comentarios

INSTALACIONES Y EQUIPO	Sí	No	N/C	N/E
¿El centro del estudio/las instalaciones externas y el equipo siguen siendo adecuados para la realización del estudio?	☐	☐	☒	☐
¿Las áreas de preparación y almacenamiento del producto en investigación y/o la farmacia siguen siendo adecuadas para la realización del estudio?	☒	☐	☐	☐
¿Las instalaciones de laboratorio y los equipos siguen siendo adecuados para la realización del estudio?	☐	☐	☒	☐

INSTALACIONES Y EQUIPO				
	Sí	**No**	**N/C**	**N/E**
¿Las instalaciones de almacenamiento de registros siguen siendo adecuadas para la realización del estudio?	☒	☐	☐	☐
¿Hay un suministro adecuado de equipos/suministros del estudio (diarios, etc.)?	☒	☐	☐	☐
¿Los registros de control de calidad/calibración del equipo del estudio están actualizados y archivados?	☒	☐	☐	☐
Comentarios	No se observaron cambios en las instalaciones desde la última visita.			

☐ Sin comentarios

RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR				
	Sí	**No**	**N/C**	**N/E**
¿Existe evidencia de supervisión del IP?	☐	☒	☐	☐
¿Se han analizado todos los hallazgos significativos con el investigador?	☐	☒	☐	☐
Comentarios	El IP ha estado disponible durante todas las olMV previas; sin embargo, incluso después de las discusiones sobre los hallazgos observados en cada IMV, las nuevas capacitaciones completadas y las DP informadas, sus acciones no cambiaron, lo que demuestra que no hay una buena supervisión del protocolo y, finalmente, la inscripción en el centro se suspendió. El IP estaba de licencia anual; sin embargo, envió un mensaje al CRA para confirmar que estaría disponible en el centro el 10 de febrero, durante la siguiente visita de supervisión. El CRA mencionó el SAE no informado (sujeto n.° 13191010); otros hallazgos se informarán a través de una carta de seguimiento. PPD y Pfizer están haciendo un seguimiento estricto del desempeño del centro; después de haberse completado esta olMV, se decidió continuar con la suspensión de la inscripción, según lo acordado con PPD, el gerente del estudio de Pfizer y el socio de excelencia del centro de Pfizer Argentina. Los SQE se presentaron para los SAE tardíos y la supervisión del IP, y ambos se evaluaron como T1.			

☐ Sin comentarios

SE HA REVISADO/ACTUALIZADO LO SIGUIENTE		
	Sí	**No**
Requisitos específicos del estudio según el Plan de monitoreo del estudio	☒	☐
Datos del registro de CTMS (p. ej., cambios en el personal del centro, estado de reclutamiento del centro, inscripción, etc.)	☒	☐
Registro de problemas/acciones	☒	☐
Registro de seguimiento de consentimiento informado	☒	☐
Registro de desviaciones del protocolo	☒	☐

Nota: El Registro de problemas/acciones, el Registro de seguimiento de consentimiento informado y el Registro de desviaciones del protocolo son registros acumulativos que se envían al Archivo maestro del ensayo en el cierre del centro. Estos registros están disponibles previa solicitud.

COMENTARIOS GENERALES	
Comentarios	Visita completada según el SMP. La inscripción del centro está suspendida desde el 12 de enero de 2023. Esta fue la primera visita realizada después de eso. No se observó ninguna mejora. Incluso si los datos se actualizaron en Inform, estos no son precisos, p. ej., el participante n.° 13191005 fue un fracaso de selección, sin embargo, se actualizó como aleatorizado; por lo tanto, las visitas están pendientes de ser sometidas a SDV cuando no corresponde según el SMP. Algunos participantes aún deben ser registrados en Inform (participantes n.° 13191009, 1010, 1011 y 1012). Además, no se informó 1 SAE al patrocinador y deben informarse 3 SAE a través del sistema PSSA, según el requisito del patrocinador. La notificación de suspensión de la inscripción al CE no corresponde según su procedimiento operativo estándar (SOP), conforme a lo confirmado por la SC reguladora, Alejandra Tófalo. Tampoco se requiere la notificación al MS local (ANMAT), según la confirmación del patrocinador. El IP y el subinvestigador principal se encontraban con licencia anual. Los hallazgos no se analizaron. PVN 15feb2023: El patrocinador está considerando notificar las DP al MS.

☐ Sin comentarios

AUTOR/REVISOR:

Nombre del autor del informe: Flamenco, Pilar

Fecha: 15-feb-2023

Nombre del revisor del informe: de la Cerda, María

Fecha de revisión: 15-feb-2023

15-feb-2023

Estimado Dr. Juan Manuel O'Connor:

Gracias por su colaboración continua con el estudio C4221015 en el centro 1319. Tras haber llevado a cabo las actividades de monitoreo relevantes del 02-feb-2023 al 02-feb-2023, he delineado los próximos pasos para realizar un seguimiento de todas las desviaciones del protocolo identificadas y los problemas que requieren medidas. Agradecemos su atención para resolver estas cuestiones pendientes.

Problemas que requieren medidas:

Fecha en que se identificó el problema	Descripción del problema	Medida para resolver el problema
No hay problemas que requieran medidas en este momento.		

Desviaciones del protocolo:

Id. del sujeto	Designación de la visita	Descripción de la desviación	Medida tomada
13191002	Aleatorización	El sujeto no cumplió con el criterio de inclusión 11.	PF_02feb2023: Los datos fuente confirmaron que la paciente recibió tratamiento neoadyuvante; sin embargo, no se menciona que la paciente haya tenido evidencia de recurrencia de la enfermedad durante la última dosis o en los 6 meses siguientes. Los datos se completaron en el PEF aprobado por MM el 27sep2022. El hallazgo se analizó previamente por teléfono con el Subinvestigador, el Dr. Pfluger, quien confirmó que la seguridad del sujeto no se puso en riesgo. El IP estaba de licencia anual. El IP y el personal del centro volverán a recibir capacitación sobre el proceso de elegibilidad durante la próxima oIMV.
13191007	Consentimiento	16 Otros; Faltan los datos requeridos por las buenas prácticas buenas prácticas clínicas (GCP), el MoH local y el protocolo (hora de inicio, EC otorgado); Consentimiento inicial; Consentimiento principal(11-jul-2022); V5.5.5	PF_02feb2023: Hallazgo que se analizará con el IP. La nueva capacitación debe completarse en el próximo oIMV.
13191008	Consentimiento	16 Otros; Faltan los datos requeridos por las GCP, el MoH local y el protocolo (hora de inicio, EC otorgado); consentimiento inicial; Consentimiento principal(11-jul-2022); V5.5.5	PF_02feb2023: Hallazgo que se analizará con el IP. La nueva capacitación debe completarse en el próximo oIMV.
13191008	Ciclo 2/Día 15	EAS no informado según GCP, MoH local y lineamientos del protocolo. No se confirmó la fecha de conocimiento.	PF_15feb2023: El centro tuvo dificultades para enviar los datos de los SAE a través del PSSA. Todos los datos se transfirieron el 09feb2023; sin embargo, los datos importantes no se completaron, ya que la fecha de conocimiento del EAS corresponde al participante n.° 13191008. El informe de EAS se había analizado previamente; sin embargo, el personal del centro debe volver a recibir capacitación durante la próxima oIMV.

13191009	Consentimiento	16 Otros; Faltan los datos requeridos por las buenas prácticas buenas prácticas clínicas (GCP), el MoH local y el protocolo (hora de inicio, EC otorgado); Consentimiento inicial; Consentimiento principal (11-jul-2022);V5.5.5	PF_02feb2023: Los datos que se debían completar durante el proceso de consentimiento del DCI ya se habían analizado durante las oIMV previas. La recapacitación ya se había completado. Los datos pendientes para este participante se solicitarán al subinvestigador a través de una carta de seguimiento (FUp).
13191010	Selección	EAS/EIU no informado al patrocinador dentro del plazo especificado.	PF_02feb2023: El sujeto se sometió a una cirugía mayor durante el proceso de selección. El EAS se documenta solo en la historia clínica, pero no se informó al patrocinador según los lineamientos. El participante ha retirado el consentimiento. El IP estaba de licencia anual. El IP y el personal del centro recibirán capacitación durante la próxima oIMV.
13191012	Consentimiento	16 Otros; el Sub I que firmó el ICD no es el mismo Sub I que documentó el proceso. No hay mención en la historia clínica; Consentimiento inicial; Consentimiento principal (11- Jul-2022); V5.5.5	PF_02feb2023: Hallazgo que se analizará con el IP. La nueva capacitación debe completarse en el próximo oIMV.

Actividades de monitoreo realizadas:

Actividad de monitoreo	Detalles adicionales (según corresponda)
Revisión del consentimiento informado	Como se indicó en la sección Desviación del protocolo, se revisaron todos los ICD. La documentación del proceso era deficiente. Se omitió la hora de inicio para algunos sujetos. Tarjeta de emergencia, no se encontró documentada si se ha entregado. Tenga a mano las aclaraciones sobre las historias clínicas según los PD.
Recuento del producto en investigación	Debido a limitaciones de tiempo, no se completó durante la última oIMV. Se completará en la próxima oIMV.
Verificación de datos fuente	Durante este estudio oIMV Inform no se completó según las pautas (4 días dentro de los datos disponibles). Siempre tenga a bien informarlo completo según los datos fuente documentados.
Revisión de documentos fuente	Se revisaron las historias clínicas. Los informes de laboratorio correspondientes a los participantes n.° 13191001 y n.° 13191002 estaban pendientes de firma. Diarios de dosificación, no se documentó si el personal médico los revisa en cada visita. Tampoco se documentó la evaluación PK. Firme los informes de laboratorio según sea necesario de manera oportuna. Documente también todos los procedimientos realizados en cada visita.

Consulte el sistema de captura electrónica de datos para gestionar consultas pendientes, páginas faltantes o páginas incompletas.

Archive una copia de esta carta en el archivo del centro del investigador e infórmeme si tiene alguna pregunta.

En nombre del personal del estudio C4221015, le agradecemos por tomarse el tiempo para resolver estas cuestiones pendientes y por colaborar con nosotros en este estudio.

Atentamente,

Pilar Flamenco

[redacted]

[redacted]

c.c.: Archivo maestro del ensayo de Pfizer

From: Pilar Flamenco
To: juanmanuel.oconnor; YANINA PFLUGER; Federico Waisberg; asistenteregulatorio@incoas.com.ar; Reyna, Juan Ignacio; Martin Angel; Maria Paula Retamuza Vazquez; Maria Belen Calcagno
Cc: Jonathan Estrada Guerrero; Alejandra Tofalo; Carolina Cristofaro
Subject: Pfizer, C4221015, Argentina, Site 1319 PI O"Connor, Suspensión de Enrollamiento/Enrollment Hold - 12-Jan-2023_IMV_02Feb2023

Estimado Dr. O´Connor y equipo,

Resumo debajo hallazgos de la visita de monitoreo completada el 02 Feb pasado.

- **SAE #13191010**: No se encontró reportado al sponsor ni vía PSSA, Inform o mail a Safety. Tampoco fue informado al CE. En la historia clínica dice que fue reportado. Los datos en la evolución no son claros, día de inicio y fin del SAE, día en qué toman conocimiento, criterio por el cual se considera SAE. Por favor reportar a la brevedad posible y realizar las aclaraciones pertinentes en la historia clínica.

- **SAE #13191005**: En Inform figura randomizada pero esta paciente fue falla de screening y re-screneada bajo el #13191009. La paciente #13101009 no está actualizada en el sistema. SAE mal reportado vía PSSA, el SAE corresponde a la paciente #13191009. Intenté ayudar a Ale a reportarlo durante la visita pero no teníamos los datos correctamente documentados para poder ingresarlos al sistema. Por favor realizar las correcciones en Inform y la HC de modo que Ale pueda reportar el SAE por PSSA.

- **SAE #13191008**: tuvo 2 SAEs por internación programada, sólo uno fue recibido por el sponsor vía mail a Safety. Por favor reportar ambos vía PSSA según su criterio.

- **ICDs**: Se revisó el proceso de consentimiento de los pacientes 13191002 (re-consentimiento), 13191005, 13191006, 13191007, 13191008, 13191009, 13191010, 13191011 &13191012. La **hora de comienzo, según requerimiento de ANMAT,** no se registró para los pacientes #13191007, 13191009 & 13191012. No se documentó que **la tarjeta de emergencia** fue entregada durante el screening de los siguientes pacientes #13191005, 13191007, 13191009, 13191011 & 13191012. ICD **opcional** participante #13191006, faltan las iniciales de la participante en hoja 3. Por favor confirmar con ella si en su original quedó registrado correctamente y solicitar una copia para archivar en la HC. Paciente #13191012, el ICD **principal** fue firmado por el Dr. Waisberg y la evolución del proceso fue documentada por la Dra. Pfluger sin hacer mención que ambos médicos estuvieron presentes en dicho proceso. Por favor realizar todas las aclaraciones en las correspondientes HCs.

- **Lab Queries:** Desde hace un par de semanas estamos requiriendo que se envíe la LRF de la muestra enviada de la participante **#13191007** sin éxito al día de hoy. Por favor enviarla a la brevedad posible. También existen queries pendientes de contestar en PPD Preclarus. Por favor responder.

- **Inform**: Faltan cargar los pacientes #13191009, 1010, 1011 & 1012. Por favor actualizar.

- **Impala**: Faltan actualizar los screen failures de los pacientes #13191010 & #13191012.

Por estos motivos, luego de la visita el sponsor ha decidido **continuar con la suspensión del enrolamiento.**

Quedo a disposición por cualquier duda o comentario.

Saludos cordiales,

Pilar Flamenco, PhD.
Sr II. Clinical Research Associate.

PPD, part of Thermo Fisher Scientific
PPD Argentina
Maipú 1300, 15th Floor
Ciudad A[redacted] Aires (C1006ACT) Argentina
[redacted] rmofisher.com/ppd

From: Maria Eugenia de la Cerda[redacted]
Sent: Thursday, January 12, 2023 7:30 PM
To: Juan O'Connor[redacted] YANINA PFLUGER[redacted] Federico Waisberg[redacted] asistenteregulatorio@incoas.com.ar[redacted] Reyna, Juan Ignacio[redacted] Martin Angel[redacted]
Jonathan Estrada Guerrero[redacted] Roberto Miguel Lujan Gorrit[redacted] Alejandra Tofalo[redacted] Ferrari, Silvana[redacted] Pilar Flamenco[redacted] Carolina Cristofaro[redacted] Florencia Kleiman[redacted] Tella, Britt[redacted] Mia Martins[redacted] Neil Kelk[redacted]
Pfizer, C4221015, Argentina, Site 1319 PI O'Connor, Suspensión de Enrollamiento/Enrollment Hold - 12-Jan-2023
Importance: High

Estimado Dr. O'Connor y equipo,

Los contacto para informarles que luego de evaluar los hallazgos de su centro en las diferentes visitas de monitoreo realizadas por la Monitora y en las visitas de la Site Excellence Partner de Pfizer, se ha decidido poner su centro en una **Suspensión de Enrolamiento**.
Esta suspensión es temporal, y se levantará una vez que todos los hallazgos y pendientes sean resueltos, como se describe en el **Plan de Acción** que se encuentra a continuación.

Importante – por favor notar que esto no afecta a los pacientes activos, los cuales seguirán su tratamiento por protocolo, y tampoco afecta a los pacientes que se encuentran en Screening en este momento.
Es decir, los pacientes 13191010 y 13191012 pueden seguir el proceso normalmente, pero no puede incluir nuevos pacientes a partir de hoy 12-Ene-2023.

PLAN DE ACCIÖN.

Estas son las acciones que les pedimos realicen, y una vez este plan esté completo se evaluará la re-apertura del screening en su centro.

1. Data Management – debe ser completado antes de la próxima IMV (agendada para el 02Feb23). En el Excel adjunto se encuentra el detalle de todo lo pendiente.

1. Pacientes No Ingresados a InForm: Todos los pacientes en IMPALA deben estar en InForm. En este momento hay 12 pacientes en IMPALA, pero solo hay 7 en InForm

Por favor ingresar los pacientes faltantes, y todas las visitas correspondientes que hayan realizado: 13191007, 13191009, 13191010, 13191011 and 13191012.

2. Falta de PI Signature en los CRFs: Dr. O'Connor debe entrar a InForm y firmar los pacientes que se encuentran ahora.
3. Contestar los Open Queries – 28 queries abiertos.
4. Ponerse al día en Ingreaso de Datos – todos los datos pendientes deben ser ingresados (visitas, AEs, ConMeds). Completar todos los Missing Pages (88 CRFs) y las Incomplete Pages (10 CRFs).

En este momento solo 1 persona de su equipo tiene acceso para ingresar datos a InForm (Juan Ignacio Reyna) – por esto le pedimos que delegue más personal para esta tarea, teniendo en mente que esa persona deberá realizar el training de Firecrest para obtener acceso.
Esto es URGENTE.

2. Entrenamientos en Firecrest: Estas personas de su equipo deben completar los entrenamientos pendientes antes de la próxima IMV (02Feb23):

Full Name	Role	Country	Training	Completion Status
Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	Argentina	C4221015 Pathology Report Training	Not Started
Perez, Daiana	Coordinator	Argentina	SAE Reporting Responsibilities Study Site Training (V6) Sept 2022	Not Started
Perez, Daiana	Coordinator	Argentina	C4221015 Protocol Overview Amendment 1, 07August2020, includes PACL dated 28August2020	Not Started
Perez, Daiana	Coordinator	Argentina	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	In Progress
Retamuza, María Paula	Coordinator	Argentina	SAE Reporting Responsibilities Study Site Training (V6) Sept 2022	Not Started
Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	Argentina	SIRIUS for Safety Reporting Training	Not Started
Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	Argentina	SAE Reporting Responsibilities Study Site Training (V6) Sept 2022	Not Started
Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	Argentina	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Not Started
Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	Argentina	C4221015 Pathology Report Training	Not Started
Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	Argentina	C4221015 Protocol Overview Amendment 1, 07August2020, includes PACL dated 28August2020	Not Started
Ms Tofalo, Alejandra	Lab Supply Contact	Argentina	SAE Reporting Responsibilities Study Site Training (V6) Sept 2022	Not Started
Ms Tofalo, Alejandra	Lab Supply Contact	Argentina	C4221015 Protocol Overview Amendment 1, 07August2020, includes PACL dated 28August2020	Not Started

3. Fichas Médicas:
Necesitamos que el Dr. O'Connor y el equipo se comprometan a tener todas las fichas clinicas disponibles para el comienzo de las visitas de monitoreo, de manera de que la CRA pueda monitorear a los pacientes y realizar Source Document Verification en la próxima IMV el 02Feb23..
La Monitora le enviará la lista de los pacientes que serán revisados en la Confirmation Letter con antelación, para que su equipo pueda organizar la disponibilidad de las Fichas.

4. Diarios de Paciente:
Necesitamos que el Dr. O'Connor y el equipo se comprometan a tener todas los diarios de pacientes que han sido usados por los pacientes activos en cada Ciclo, y disponibles para la revisión de la CRA en la IMV del 02Feb23.

5. Evaluación de Criterios de Inclusion/Exclusion y Proceso de Randomizacion por Protocolo:
Debido a lo sucedido:

- Paciente 13191002 fue aprobado por Medical Monitor, pero no cumple criterio INCL 11.
- Paciente 13191008, randomized solo con reporte de lab local, y dosificado ese mismo día, sin esperar resultados de Central Lab.
CRA realizará ún re-entrenamento al PI y a los SubInv en criterios de INCL/EXCL y proceso de randomización por protocolo, usando la presentación de la Visita de Inicio. Este re-entrenamiento se hará durante la IMV del 02Feb23 y será registrado en un Training Log, con firma de PI y SubInv.

6. Reporte de Eventos Adversos:
PI, SubInv, SC y personal de Data Entry serán re-entrenados en reporte de Eventos Adversos por parte de la CRA, usando la presentación de la Visita de Inicio. Este re-entrenamiento será registrado en Training Log.
Todos los Eventos Adversos en las Fichas Clínicas deben ser ingresados en InForm para más tardar la IMV del 02Feb23.

7. Aumentar el número de días de cada IMV:
Les pedimos estar disponibles para una Visita de Monitoreo de al menos 2 dias – las próximas visitas están agendads para el 02Feb23 y 02Mar23, les pedimos estar dispuestos a hacerlas de 2 días.

Les pedimos aceptar y agendar una llamada con el Dr. O'Connor y su equipo, a la cual asistirán la PPD Monitora, PPD LA Clinical Team Manager, PPD Global Clinical Team Manager, y Pfizer Site Excellence para discutir estos puntos. Necesitamos llegar a un acuerdo y compromiso de parte del Dr. O'Connor y centro en cada punto expuesto en este Plan de Acción.
Por favor, háganme saber días y horas en que podríamos agendarla.
Nota – por favor informar a su Comité de Ética de esta Suspensión de Enrolamiento en caso de ser requerido, y hacernos llegar la documentación de presentación y cualquier comunicación del Comité.

Estas son las razones por las cuales se decidió poner a su centro en este Enrollment Hold, y que debe ser mejorado/resuelto para re-activarlo:
1. Data Management:
- Falta de firma de los CRF por parte del PI.
- Falta de ingreso de pacientes al CRF (InForm).

Este es un resumen del status de su centro al día de hoy en InForm:

Site	Total # Subject IDs in Clinical database	Total # Subject IDs not in Clinical Database	Total # Subject IDs Enrolled/ Randomized in Study	Total # Subject IDs Currently Randomized (or equivalent)	Total # Subject IDs Screen Failed	Total # Subject IDs in IRT database	Total # Subject IDs Enrolled /Randomized - IRT	Total # Subject IDs Screen Failed - IRT	Total # Missing pages	Total # Missing visits	Total # Forms Incomplete	# Open Queries-All	# Open queries between 11-30 days	# Open queries between 31-60 days	# Open queries between 61-90 days	# Open queries > 90 days	% of Forms with DET <=10 days in Reporting Month - 1	Total # of PI Signed	Total # Site Users with Active Data Entry Access	Total # Investigators with Active Signature Access
1319	7	5	2	2		12	4	6	34	2	10	28	4	19	3	1	100,00		3	1

2. Hallazgos de Monitoreo:
- Eventos Adversos no reportados.
- Delegation Log incompleto.
- Trainings no realizados por SubInvestigadores en Firecrest.
- No hay suficiente personal con acceso al CRF para ingreso de datos.
- Problemas en la randomización del paciente 13191008 (randomizado sin recibir lab reports de Central Lab).

3. Desvios al Protocolo:
- 13191001 y 13191002: Pacientes no re-consentidos correctamente.
- 13191001: No se siguió ALCOA. Imagenes no documentadas o archivadas en la ficha del paciente, y no ingresadas al CRF. Reportes de Central Lab no evaluados, firmados ni fechados.

4. Hallazgos del Centro:
1. **Inform.** No se siguen los timelines de Pfizer (4 dias para ingreso de datos, y 10 dias para contestar queries)
2. **Diarios de Pacientes.** No se encontraban disponibles ya que los pacientes no los devuelven.
3. **Disponibilidad de kits de laboratorio.** No se mantienen cantidades necesarias de kits ya que no se piden en Preclarus con antelación.
4. **Disponibilidad de Fichas Médicas.** No se encuentran disponibles desde el inicio de la visita de monitoreo, esto ha ocurrido en todas las visitas.
5. **Eventos Adversos no reportados.** Se encuentran AEs en las fichas, pero no en el CRF.
6. **Falta de mejora.** Estos hallazgos han sido discutidos con la CRA y con la SEP de Pfizer, pero no ha habido mejora en las visitas realizadas desde Sep22.
7. **Problema de Eligibility Form approval** de paciente 13191002. Aun cuando el paciente fue aprobado por el Medical Monitor de Pfizer, en el Eligibility Form se habia registrado que el paciente cumplía con todos los criterios de INCL/EXCL, a pesar de no cumplir con el criterio INCL 11

Les agradecemos todo lo que han hecho por nuestro estudio en este momento, y les pedimos por favor que consideren nuestra ayuda para todos los puntos expuestos. Esperamos que este plan resulte en una mejora del proceso para todos los involucrados, y a futuros sigan siendo el High Enroller de Argentina!

Desde ya, muchas gracias!
Maria Eugenia de la Cerda
Principal Clinical Team Manager
Project Delivery - Hematology & Oncology Therapeutic Unit
Clinical Research

Dear Dr. O'Connor and Staff,

I'm contacting you to inform that after evaluating the findings at your site during the IMVs by CRA and OVs by Pfizer SEP, it has been decided to put your site in an **Enrollment Hold**.
This hold is temporary, and will be lifted once all findings and issues are resolved, as described in the **Action Plan** below.

Important – please note this does not affect the subjects currently active, which Will continue their treatment per protocol, and does not affect the subject currently In Screening, which will continue the Screening process at this moment.
Subjects 13191010 and 13191012 can continue the Process, but your site is not allowed to include any new patient from 12-Jan-2023 on.

ACTION PLAN:
1. Data Management Items – must be completed by next IMV (02Feb23). In the excel attached you can find all that is pending.
1. Missing Subjects in InForm: Site must enter all subjects present in IMPALA to InForm. At this moment, there are 12 subjects in IMPALA but only 7 are in InForm:

Site to enter these subjects in InForm, making sure all visits completed are entered for each one: 13191007, 13191009, 13191010, 13191011 and 13191012.
2. Lack of CRF PI Signature: PI to go into InForm and **sign ASAP** (not to wait for subjects to be entered).
3. Query resolution – site to answer all 28 Open queries.
4. Data Entry – On top of making sure all subjects are present in InForm, all data must be entered (visits, AEs, ConMeds). Site to complete all MPs (88 CRFs) and Incomplete Pages (10 CRFs).

Please note at this moment only 1 site staff has active Data Entry Access to InForm (Juan Ignacio Reyna)– if PI/site evaluates that more help is needed, please let us know if you will delegate and train new staff (add to SIP, complete Firecrest training, request InForm account).
This is URGENT.

2. Firecrest: Pending trainings must be completed in Firecrest prior to next IMV (02Feb23):

Full Name	Role	Country	Training	Completion Status
Angel, Martin Osvaldo	Sub-Investigator	Argentina	C4221015 Pathology Report Training	Not Started
Perez, Daiana	Coordinator	Argentina	SAE Reporting Responsibilities Study Site Training (V6) Sept 2022	Not Started
Perez, Daiana	Coordinator	Argentina	C4221015 Protocol Overview Amendment 1, 07August2020, includes PACL dated 28August2020	Not Started
Perez, Daiana	Coordinator	Argentina	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	In Progress
Retamuza, María Paula	Coordinator	Argentina	SAE Reporting Responsibilities Study Site Training (V6) Sept 2022	Not Started
Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	Argentina	SIRIUS for Safety Reporting Training	Not Started
Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	Argentina	SAE Reporting Responsibilities Study Site Training (V6) Sept 2022	Not Started
Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	Argentina	C4221015 Protocol Overview Amendment 4, 28 February 2022	Not Started
Waisberg, Federico Daniel	Sub-Investigator	Argentina	C4221015 Pathology Report Training	Not Started
Dr. O Connor, Juan Manuel	Principal Investigator	Argentina	C4221015 Protocol Overview Amendment 1, 07August2020, includes PACL dated 28August2020	Not Started
Ms Tofalo, Alejandra	Lab Supply Contact	Argentina	SAE Reporting Responsibilities Study Site Training (V6) Sept 2022	Not Started
Ms Tofalo, Alejandra	Lab Supply Contact	Argentina	C4221015 Protocol Overview Amendment 1, 07August2020, includes PACL dated 28August2020	Not Started

3. Clinical Charts:
PI and site to commit to have all clinical charts available for CRA review as soon as CRA gets to site, to be done on 02Feb23.
CRA to provide list of subject's charts that are needed in the IMV Confirmation Letter, and SC to use that list to make sure all charts are ready and available for CRA SDV/SDR.

4. Patient Diaries:
PI and site to commit to retrieve all diaries from subjects, and to have available for CRA review, to be done by 02Feb23.

5. Inclusion/Exclusion Criteria evaluation/Randomization:
- As discovered when subject's 13191011 Eligibility Form was sent for MM review (INCL 11 registered as met but it was not), it was noted that subject 13191002 had been approved by MM and randomized but didn't comply with INCL 11.
- Subject 13191008, randomized only with local lab results and dosed on the same day, not waiting for Central Lab results.
PI and SubInv need to be retrained on INCL/EXCL criteria and on randomization process by CRA, using the slides from SIV – this retraining will take place on 02Feb23 IMV and will be registered in a Site Training Log.

6. AE reporting:
PI, SubInv, SC and Data Entry personnel will be re-trained on Adverse Events reporting by CRA, using SIV slides. This will be registered in a Training Log
All AEs registered in clinical chart must be entered into InForm by next IMV on 02Feb23.

7. Increase number of IMV days:
Next IMV to be at least 2 days – next IMVs planned for 02Feb23 and 02Mar23, site to agree to be available for more days.

We ask you to accept to schedule a call with Dr. O'Connor and site staff, with PPD CRA, PPD LA CTM, PPD GCTM and Pfizer SEP to discuss these actions. We aim to get an agreement and commitment from PI and site staff on each point of the Action Plan.
Please, let us know days and times suitable for you.
Note – please inform your IRB in case it is required of this Enrollment Hold, and provide submission and any other documentation from IRB.

Below is a list of Issues/Noncompliances that have been identified for this site, and that must be resolved before enrollment is re-activated at this site.
1. Data Management Items:
- Lack of CRF PI Signature
- Missing Subjects in InForm

This is a summary of the current status at your site:

Site	Total # Subject IDs in Clinical database	Total # Subject IDs not in Clinical Database	Total # Subject IDs Enrolled/ Randomized in Study	Total # Subject IDs Currently Randomized (or equivalent)	Total # Subject IDs Screen Failed	Total # Subject IDs in IRT database	Total # Subject IDs Enrolled/ Randomized - IRT	Total # Subject IDs Screen Failed - IRT	Total # Missing pages	Total # Missing visits	Total # Forms Incomplete	# Open Queries-All	# Open queries between 11-30 days	# Open queries between 31-60 days	# Open queries between 61-90 days	# Open queries > 90 days	% of Forms with DET <=10 days in Reporting Month - 1	Total # of PI Signed	Total # Site Users with Active Data Entry Access	Total # Investigators with Active Signature Access
1319	7	5	2	2		12	4	6	34	2	10	28	4	19	3	1	100,00		3	1

2. Monitoring Issues:
- Not reported AEs.
- Incomplete Delegation Log.
- Pending trainings for SubInv in Firecrest.
- Not enough staff available to enter data in CRF.
- Randomization issues of subject 13191008 (randomized with no Central Lab reports).

3. Protocol Deviations:
- 13191001 y 13191002: Not re-consented correctly.
- 13191001: ALCOA not followed. Images not documentes or filed in Clinical chart, and not entered to InForm. Central Lab reports not evaluated, signed not dated.

4. CRA Findings:
1. **Inform.** Data entry at site is not completing Inform in a timely manner. Not following Pfizer timelines 4 days for data entry and 10 days for query resolution.
2. **Subjects diaries.** They have been dispensed as per protocol however, they have not been returned by subjects.
3. **Supplies availability.** Site has not been keeping track of lab supplies onsite, and have not requested through Preclarus considering timelines.
4. **Clinical Charts availability:** Charts not available since IMV start. This has happened in all the IMVs.
5. **AEs not reported:** As identified before, there are no AEs in InForm, but there are several documented in clinical charts.
6. **Lack of progress**: CRA and SEP have discussed issues and PDs found at the last IMVs and OVs, and there is no improvement.
7. **Eligibility Form approval** subject 13191002 – as discussed with MMs, it was noted that subject 13191002 did not comply with INCL criteria 11 (although in Eligibility Form it had been registered all criteria were met), but was approved for randomization by MM.

We appreciate all what you have done for our study, and we ask you to consider our help with all the points above. We hope this plan results in a Process improvement for al lof us, and in the future you continue being the High Enroller site for Argentina.

Thanks so much!
Regards,

Maria Eugenia de la Cerda
Principal Clinical Team Manager
Project Delivery - Hematology & Oncology Therapeutic Unit
Clinical Research

PPD, part of Thermo Fisher Scientific
PPD Chile
Vitacur [redacted] Las [redacted] o, Chile
[redacted] /ppd

ADJUNTO RESPUESTA 26

Informe no cegado: No

08-ago-2023

Estimado Dr. Juan Manuel O'Connor

Gracias por su colaboración continua con el estudio C4221015 en el centro 1319. Tras haber realizado las actividades de monitoreo relevantes del 17-jul-2023 al 18-jul-2023, he descrito los siguientes pasos para ayudar a realizar un seguimiento de todas las desviaciones del protocolo identificadas y los problemas que requieren que se tomen medidas. Agradecemos su atención para resolver estas cuestiones pendientes.

Problemas que requieren medidas:

Fecha en que se identificó el problema	Descripción del problema	Medida para resolver el problema
18-jul-2023	Para el sujeto 1008, los informes del laboratorio central solo se imprimen y archivan hasta diciembre de 2022.	CC_CRA 18JUL2023: personal del centro debe iniciar sesión en Preclarus y descargar los informes faltantes para que los investigadores los firmen y los archiven
18-jul-2023	En el sujeto 1009, el investigador del C3D1 indica "el sujeto lleva el diario", pero falta el diario.	CC_CRA 18JUL23: el personal del centro debe buscar el diario que se revisará durante la próxima IMV.
18-jul-2023	Para el sujeto 1002, los informes del laboratorio central solo se imprimen y archivan hasta febrero de 2023.	CC_CRA 18JUL2023: personal del centro debe iniciar sesión en Preclarus y descargar los informes faltantes para que los investigadores los firmen y los archiven
18-jul-2023	Los registros de ECG del sujeto 1002 para las visitas C6D1 y C8D1 no se encontraron en las historias clínicas.	CC_CRA 18JUL23: el personal del centro debe adjuntar trazos a las tablas, si no se encuentran, la desviación debe informarse.
18-jul-2023	En los registros del sujeto 1002, la evaluación del cumplimiento está incompleta: C4D1: no se menciona cuántas píldoras devolvió el sujeto. C5D1: no se menciona cuántos comprimidos devueltos por el sujeto y falta la evaluación del cumplimiento C6D1: hay un espacio en blanco donde debe haber píldoras y falta la evaluación del cumplimiento. C7D1: hay un espacio en blanco donde debe haber píldoras y falta la evaluación del cumplimiento. C9D1: hay un espacio en blanco donde debe haber píldoras y falta la evaluación del cumplimiento.	CC_CRA 18JUL23: el investigador debe agregar notas con información faltante y, en función de eso, debe realizar una evaluación adecuada del cumplimiento del sujeto y agregarla también en una nota.
18-jul-2023	El diario del IP 1002 del sujeto está incompleto: Diario 1: 28 SEP - 19 OCT Diario 2: 25 OCT - 19 NOV Diario 3: 20 NOV - 13 DIC Diario 4: 27 DEC - 24 ENE Diario 5: 24 ENE - 20 FEB Diario 6: 22 FEB - 30 MAR Diario 7: 04 ABR - 17 ABR	CC_CRA 18JUL23: los investigadores deben aclarar lo que sucedió en los días faltantes y evaluar el cumplimiento en consecuencia

Desviaciones del protocolo:

Id. del sujeto	Designación de la visita	Descripción de la desviación	Medida tomada
13191002	Cycle5/Día 15	No se realizó la prueba del laboratorio central.	CC_CRA 18JUL23: El CRA recordó al personal que verificara el SoA en el protocolo para evitar desviaciones.
13191002	Cycle5/Día 1	La prueba de la muestra de hematología no pudo realizarse debido a que no estaba estable	CC_CRA 18JUL23: El CRA analizó con el personal del centro para revisar el proceso interno del centro para enviar muestras a fin de evitar demoras en el envío que puedan causar que las muestras estén OOS.
13191002	Cycle1/Día 15	No se pudo realizar la prueba de hematología de la muestra.	CC_CRA 18JUL23: El CRA analizó con el personal del centro para revisar el proceso interno del centro para enviar muestras a fin de

			evitar demoras en el envío que puedan causar que las muestras estén OOS.
13191002	Cycle6/Día 1	No se solicitó ECG para esta visita.	CC_CRA 18JUL23: El CRA recordó al personal que verificara el SoA en el protocolo para evitar desviaciones.
13191002	Cycle4/Día 1	Se realizó un ECG triple cuando el protocolo solicitaba solo uno.	CC_CRA 18JUL23: El CRA recordó al personal que verificara el SoA en el protocolo para evitar desviaciones.
13191002	Cycle3/Día 15	Se realizó un ECG triple cuando no estaba solicitado por el protocolo.	CC_CRA 18JUL23: El CRA recordó al personal que verificara el SoA en el protocolo para evitar desviaciones.
13191002	Cycle3/Día 1	Se realizó un ECG triple cuando solo uno se solicita por protocolo.	CC_CRA 18JUL23: El CRA recordó al personal que verificara el documento de autorización en el protocolo para evitar desviaciones.
13191002	Cycle3/Día 1	No se obtuvieron muestras para la prueba de biomarcadores proteicos.	CC_CRA 18JUL23: El CRA analizó la desviación con el personal del centro, y estuvo de acuerdo en mantener un análisis más detallado para evitar la repetición del problema.
13191002	Semana 12	No se realizó la prueba de 12 semanas para evaluar la progresión de la enfermedad	CC_CRA 15JUN23: El CRA debe revisar la causa de la prueba no realizada y analizar con los investigadores cómo evitar la repetición de la desviación.
13191002	Semana 6	No se realizó la prueba de 6 semanas para evaluar la progresión de la enfermedad	CC_CRA 15JUN23: El CRA debe revisar la causa de la prueba no realizada y analizar con los investigadores cómo evitar la repetición de la desviación.
13191002	Cycle7/Día 1	La muestra se envió al laboratorio central en un kit de ADN, no se procesó.	CC_CRA 18JUL23: El CRA analizó el problema con el SC que está a cargo de llevar los kits de laboratorio al personal del laboratorio. La PD informada proviene de un momento en el que no estaba en el personal del centro. Aun así, aceptó prestar más atención a los kits de laboratorio para evitar PD futuras.
13191008	Cycle2/Día 1	No se obtuvieron muestras para la prueba de biomarcadores proteicos.	CC_CRA 18JUL23: El CRA analizó la desviación con el personal del centro, y estuvo de acuerdo en mantener un análisis más detallado para evitar la repetición del problema.
13191008	Preselección	Conc. de PK: Según el laboratorio central, se reciben muestras para C1D1, C2D1 (identificación única de la muestra: 35,55). Las muestras se obtienen por error, ya que no se prevén según el protocolo para este BRAZO.	CC_CRA 15JUN23: El CRA recordó al personal del centro que no se deben obtener muestras para PK para el grupo de tratamiento C.
13191008	Cycle4/Día 1	MBIO Recon.: El laboratorio central recibió una muestra de sangre para los BIOMARCADORES PROTEÍNICOS con fecha 26ene2023 C3D1 Muestra no esperada según el protocolo para C3D1.	CC_CRA 15JUN23: El CRA recordó al personal del centro que no debe obtener muestras para biomarcadores de proteínas en el C3D1.
13191009	Selección	ECG por triplicado leído localmente no realizado de acuerdo con el protocolo	CC_CRA 15JUN23: El CRA recordó a los investigadores que completen los procedimientos de acuerdo con el protocolo. No se tomaron medidas adicionales.
13191009	Cycle2/Día 1	No se obtuvieron muestras para la prueba de biomarcadores proteicos.	CC_CRA 18JUL23: El CRA analizó la desviación con el personal del centro, y estuvo de acuerdo en mantener un análisis más detallado para evitar la repetición del problema.

Actividades de monitoreo realizadas:

Actividad de monitoreo	Detalles adicionales (según corresponda)
Revisión de eventos adversos graves	El CRA realizó la SDR de los siguientes SAE: 1008: hospitalización para recibir el tratamiento del estudio, inicios 12ENE23 ID495383, 26ENE23 ID495437, 09FEB23 ID495462; 1010: ID492761-Stent, inicio 20ENE23.
Verificación de datos fuente	La SDR se realizó de acuerdo con el plan de monitoreo; el formulario pendiente se revisará en la próxima visita de monitoreo.
Revisión de documentos fuente	La SDV se realizó de acuerdo con la obtención de muestras, los formularios pendientes debido a consultas o notas aclaratorias se revisarán en la próxima oIMV.
Revisión de reclutamiento/retención	El centro aún tiene el reclutamiento en espera, por lo que no se ha seleccionado a ningún sujeto nuevo. PPD y Pfizer han enviado un informe actualizado al MoH, quien aún no ha emitido una decisión con respecto a este asunto.
Revisión de muestras/laboratorio	Debido a varias desviaciones en la recolección y el envío de muestras del laboratorio central, el CRA analizó el problema con el personal del centro para analizar mejor el diagrama de flujo de recolección para evitar la repetición de problemas en futuras visitas de los sujetos.
Recuento del producto en investigación	El CRA revisó los registros de farmacia y los números coincidieron en el IWRS. Las hojas de trabajo para la preparación del IP están completas y firmadas. Los investigadores estuvieron de acuerdo en que el farmacéutico realizará el recuento del IP oral en las visitas futuras realizadas hasta ahora por los SC que no fueron delegados para esa tarea.

Consulte el sistema de captura electrónica de datos para gestionar consultas pendientes, páginas faltantes o páginas incompletas.

Archive una copia de esta carta en el archivo del centro del investigador e infórmeme si tiene alguna pregunta.

En nombre del personal del estudio C4221015, le agradecemos por tomarse el tiempo para resolver estas cuestiones pendientes y por colaborar con nosotros en este estudio.

Atentamente,
Carolina Cristofaro

[redacted]

c.c.: Archivo maestro del ensayo de Pfizer

ADJUNTO RESPUESTA 27

[logotipo:] SENSITECH

TempTale® Ultra

Estado de la alarma

N.° de serie: KGA6N04FR0

Aceptar	✓

Configuración del monitor

Demora en el inicio:	1 h 30 min	Intervalo:	10 min

Lectura del monitor

Activado:	05-12-2022 1:26:25 p. m.	Por:	TempTale® Ultra
Nota:	Todos los horarios en GMT		

Datos registrados

Primer punto:	05-12-2022 11:56:09 a. m.
Hora de finalización	05-12-2022 1:11:55 p. m.
Cantidad de puntos:	8
Duración de la serie:	1 h 20 min

Resumen de datos

Extremo inferior:	4,4 °C el 05-12-2022 1:06:09 p. m.
Extremo alto:	4,9 °C el 05-12-2022 11:56:09 a. m.
Media ± desviación estándar:	4,6 °C ± 0,2 °C
Temperatura cinética media:	4,6 °C
Energía de activación:	83,144 kJ/mol

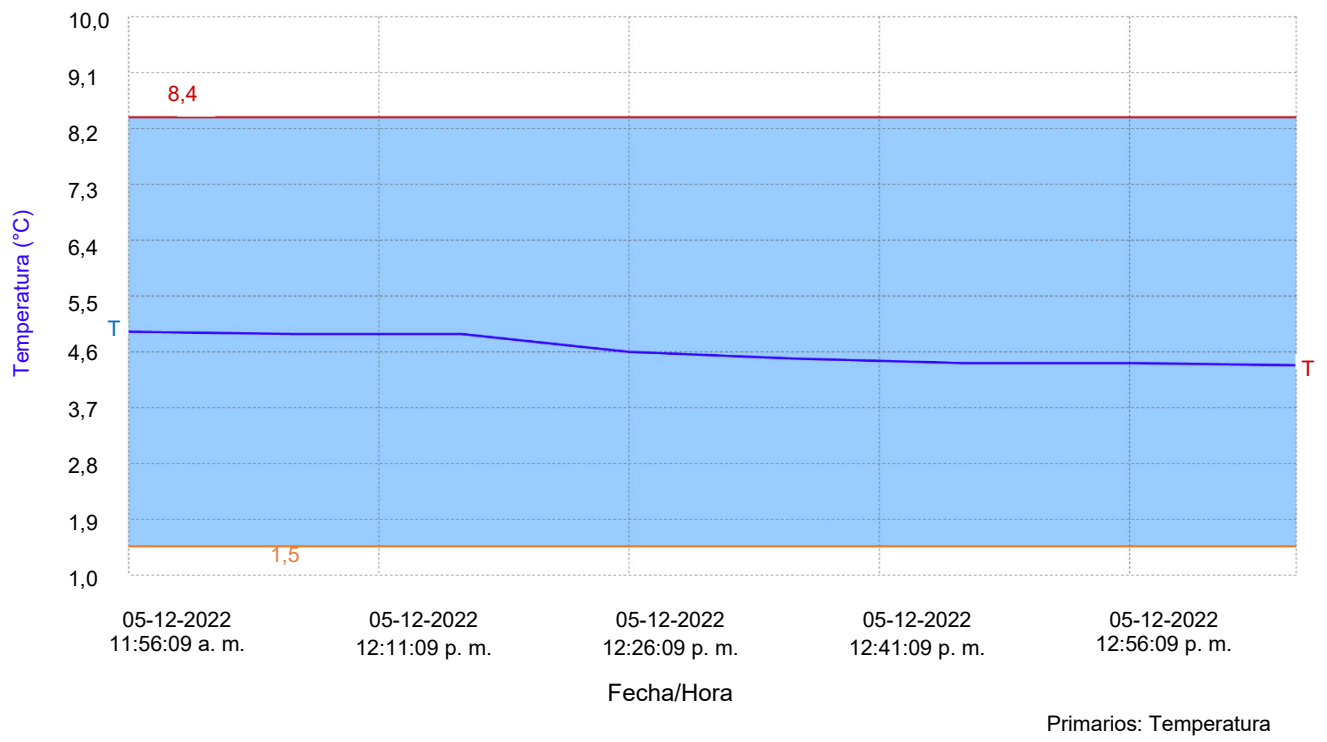
Resumen de alarma

Datos de alarma

Alarma	Configuración de alarmas	Grados Minutos	Umbral (tipo)	Tiempo total	Número de eventos	Desencadenado	Estado
Rango ideal	≥1,5 °C ≤8,4 °C	--	Ilimitado	0 d 1 h 20 m	1	--	--
Alarma 1	Más de 8,4 °C	0,0 °C min	0 d 0 h 0 m (S/E)	0 d 0 h 0 m	(0%)	--	Aceptar
Alarma 2	Menos de 1,5 °C	0,0 °C min	0 d 0 h 0 m (S/E)	0 d 0 h 0 m	(0%)	--	Aceptar

Notas del creador:

N.° de serie de TempTale Ultra: KGA6N04FR0



Informe de tiempo y temperatura creado por: TempTale® Ultra Archivo creado: 05-12-2022 1:26:25 p. m.

[logotipo:] SENSITECH

TempTale® Ultra

Estado de la alarma

N.° de serie: KGA6N042A0

Aceptar	✓

Configuración del monitor

Demora en el inicio:	1 h 30 min	Intervalo:	10 min

Lectura del monitor

Activado:	05-12-2022 5:04:17 p. m.	Por:	TempTale® Ultra
Nota:	Todos los horarios en GMT		

Datos registrados

Primer punto:	05-12-2022 11:25:02 a. m.
Hora de finalización	05-12-2022 1:11:06 p. m.
Cantidad de puntos:	11
Duración de la serie:	1 h 50 min

Resumen de datos

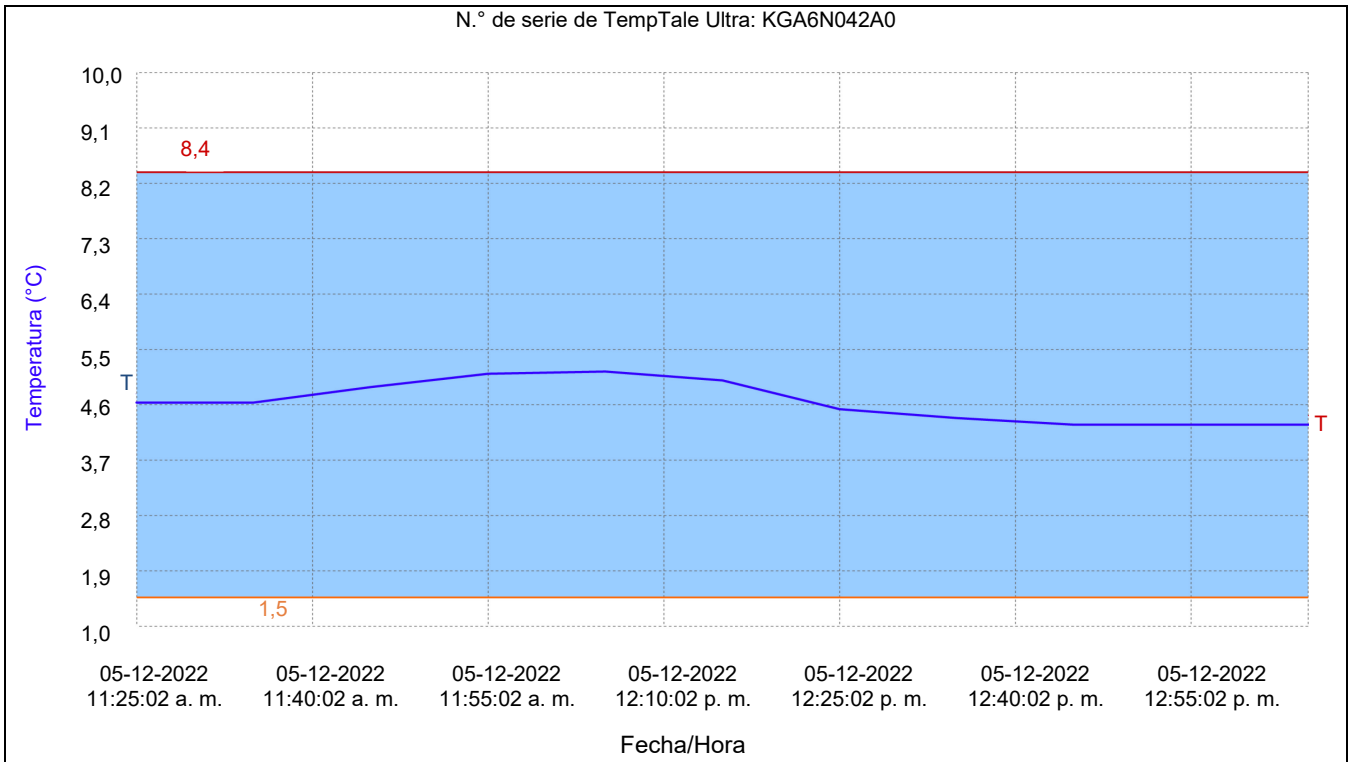
Extremo inferior:	4,3 °C el 05-12-2022 12:45:02 p. m.
Extremo alto:	5,2 °C el 05-12-2022 12:05:02 p. m.
Media ± desviación estándar:	4,7 °C ± 0,3 °C
Temperatura cinética media:	4,7 °C
Energía de activación:	83,144 kJ/mol

Resumen de alarma

Datos de alarma

Alarma	Configuración de alarmas	Grados Minutos	Umbral (tipo)	Tiempo total	Número de eventos	Desencadenado	Estado
Rango ideal	≥1,5 °C ≤8,4 °C	--	Ilimitado	0 d 1 h 50 m	1	--	--
Alarma 1	Más de 8,4 °C	0,0 °C min	0 d 0 h 0 m (S/E)	0 d 0 h 0 m	(0%)	--	Aceptar
Alarma 2	Menos de 1,5 °C	0,0 °C min	0 d 0 h 0 m (S/E)	0 d 0 h 0 m	(0%)	--	Aceptar

Notas del creador:



Primarios: Temperatura

Confidencial

De: Brown, Jenna
Para: Taszma, Camila; BuenosAires.BSD.PM; Argentina.Projects
C.c.: Brader, Denise
Asunto: Pfizer - C4221015, Argentina, Problemas con los envíos del PI - Comentarios
Fecha: Martes 13 de diciembre de 2022 4:58:00 a. m.
Anexos: image002.jpg
Shipment Excursion Report form - Protocol C4221015 Shipment 1772157 site 1319.msg
Shipment Excursion Report form - Protocol C4221015 Shipment 1772471 site 1319.msg
Shipment Excursion Report form - Protocol C4221015 Shipment 1776098 site 1319.msg

---

Hola, Camila:
Se adjuntan tres pedidos recientes para C4221015, donde parece que se seleccionó la especificación incorrecta del monitor de temperatura en el sistema GSI cuando se enviaron.
Parece que los envíos físicos estaban bien, ya que se utilizó el tipo de monitor correcto para el envío del fármaco. Sin embargo, el portal de GSI no coincide con la especificación del monitor de temperatura, lo que hace que el stock se coloque en cuarentena cuando los centros reciben el material en el sistema por su lado.
Se debe tener más cuidado en el futuro para garantizar que se seleccione la especificación correcta. Si necesita ayuda para mostrarle cómo se hace, avíseme.
Gracias,
Jenna

Jenna Brown | Gerente sénior de proyectos de distribución
Fisher Clinical Services UK, parte de Thermo Fisher Scientific
_____
Dirección: Langhur , Horsham, RH12 4QD, Reino Unido
Línea directa: (+44) [redacted]
Fax: (+44) 1403 212
Correo electrónico: [redacted]
Página web: www.fi
_____

2022/23 - Fechas de envío de FCS durante los feriados de Navidad y Año Nuevo: teniendo en cuenta los feriados bancarios nacionales en todos los países

Viernes 16 de diciembre de 2022: último día de envío estándar para pedidos con temperatura controlada a países fuera de la UE
Sábado 17 de diciembre de 2022: Fisher está cerrado
Domingo 18 de diciembre de 2022: Fisher está cerrado
Lunes 19 de diciembre de 2022: envío normal de pedidos en frío a países de la UE únicamente + todos los envíos a temperatura ambiente
Martes 20 de diciembre de 2022: envío normal de pedidos en frío a países de la UE únicamente + todos los envíos a temperatura ambiente
Miércoles 21 de diciembre de 2022: solo envíos a temperatura ambiente
Jueves 22 de diciembre de 2022: solo envíos a temperatura ambiente
Viernes 23 de diciembre de 2022: solo envíos a temperatura ambiente
Sábado 24 de diciembre de 2022: Fisher está cerrado
Domingo 25 de diciembre de 2022: Fisher está cerrado
Lunes 26 de diciembre de 2022: Fisher está cerrado debido al feriado nacional
Martes 27 de diciembre de 2022: Fisher está cerrado debido al feriado nacional
Miércoles 28 de diciembre de 2022: envíos a temperatura ambiente + pedidos a temperatura controlada a países de la UE

Jueves 29 de diciembre de 2022: solo envíos a temperatura ambiente

Viernes 30 de diciembre de 2022: solo envíos a temperatura ambiente

Sábado 31 de diciembre de 2022: Fisher está cerrado

Domingo 1.° de enero de 2023: Fisher está cerrado

Lunes 2 de enero de 2023: Fisher está cerrado debido al feriado nacional

Martes 3 de enero de 2023: el cronograma de envío normal se reanudará desde Horsham teniendo en cuenta los feriados bancarios nacionales en otros países.



NOTA DE CONFIDENCIALIDAD A NIVEL MUNDIAL: Se prohíbe la difusión, distribución o copia de este correo electrónico o la información aquí presente por parte de cualquier persona que no sea el destinatario previsto, o un empleado o agente de un sistema responsable de entregar el mensaje al destinatario previsto. Si usted no es el destinatario previsto, informe al remitente y elimine todas las copias.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Presentación ciudadana

Número:

Referencia: Adjunto con la información correspondiente

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 87 pagina/s.

Informe Técnico Final	
Información estudio y de la inspección	
Título del estudio	ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E, Protocolo C4221015.
Nº Disposición autorizante	DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS
Nº expediente original	1-0047-0002-000947-21-7
Nº expediente de la inspección	EX-2023-111318103-APN-DERM#ANMAT
Nº de Orden de Inspección	IF-2023-114803793-APN-DERM#ANMAT
Inspectores	Dr. Manuel Eduardo Rey Funes, Dr. Hernán Korin
Representantes del centro	Juan Manuel Ramón O`Connor
Representantes del patrocinador	Carolina Frisone
Fecha de Inspección	4, 9, 11, 18 y 23 de Octubre; y 1 de Noviembre de 2023

Información del patrocinador	
Nombre o razón social	PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA
CUIT	[redacted]
Dirección	Colectora Panamericana 1804, Villa Adelina, Provincia de Buenos Aires
Teléfono	54 11 4788-7096
Nombre del representante del patrocinador o apoderado del patrocinador	Carolina Frisone
Correo electrónico	[redacted]

Información del investigador y del centro de investigación	
Nombre del investigador	Juan Manuel Ramón O`Connor
CUIT	[redacted]
Nombre del centro	Instituto Médico Especializado Alexander Fleming
Dirección del centro	Crámer 1180, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Teléfono	3221-8900
Correo electrónico	[redacted]
Nombre del CEI	Comité de ética de Investigaciones del Instituto Alexander Fleming
Dirección del CEI	Crámer 1180, 2do Piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

I. Documentos Esenciales:

	Documentos Esenciales del Estudio	SI/Obs/NC
1	Copia del Régimen BPC-EFC de ANMAT (Disposición 6677/10)	SI
2	Versión vigente de la Declaración de Helsinki	SI
3	Monografía del producto en investigación previa al inicio *y sus actualizaciones.* **Última versión13 may 2022**	SI
4	Copia de la disposición ANMAT de autorización del estudio **Disposición ANMAT N°DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS Fecha: 23 de noviembre 2021**	SI
5	Autorización de ANMAT del centro de investigación **Fecha: 21 mar 2022**	SI
6	*Modelo de Protocolo y Enmiendas* al protocolo aprobados por CEI y por ANMAT	SI
7	*Modelo de Consentimiento Informado y Enmiendas* al Consentimiento informado aprobados por CEI y por ANMAT	Obs
8	Copia en blanco de los Formularios de Datos Clínicos y sus actualizaciones, si hubo cambio	SI
9	*Modelo de Avisos de reclutamiento* aprobado por el	NC

	CEI, si los hubiera y sus actualizaciones	
10	Carta de autorización de la autoridad del centro	SI
11	Carta de autorización de la autoridad del centro para la revisión del estudio por un CEI externo, si corresponde	NC
12	*Notas de aprobación del CEI* del estudio (indicando los documentos aprobados: protocolo / Enmienda y versión, consentimiento informado/Enmienda y versión, de avisos de reclutamiento y de otros documentos, si corresponde (cuadro adjunto n° 1 y 2)	Obs
13	Lista fechada de miembros y cargos del CEI	SI
14	*Notas de aprobación de ANMAT* de las enmiendas al protocolo y/o consentimiento informado (cuadro adjunto n°1 y 2)	Obs
15	Constancia de comunicación a ANMAT de avisos de reclutamiento	NC

Cuadro adjunto n°1 Listado de aprobaciones del estudio y sus enmiendas

Documento	Versión	Fecha	Aprobación del CEI (Fecha)	Aprobación ANMAT (Fecha)
Protocolo	PA4	28 feb 2022	16 jun 2022	10 may 2022
Protocolo	PA5	20 dic 2022	20 jul 2023	6 feb 2023

Cuadro nº 2 Lista de aprobaciones de Consentimientos Informados y enmiendas al FCI

Versión	Fecha	Aprobación del CEI (Fecha)	Aprobación ANMAT (Fecha)
Documento principal de consentimiento informado v4/4/4	22 abr 2022	16 jun 2022	13 jun 2022
CI Muestras Biológicas	11 jul 2022	25 ago 2022	26 sept 2022
Documento	11 jul 2022	25 ago 2022	26 sept 2022

principal de consentimiento informado v5/5/5			
Anexo Documento de Consentimiento Informado v1/1/1	17 feb 2023	20 jul 2023	30 ago 2023
Documento principal de consentimiento informado v5/6/5	13 oct 2022	29 nov 2022	28 nov 2022

	Documentos Esenciales - Monitoreo	SI/Obs/NC
16	Plan de monitoreo del Centro **versión Fecha 15 mar 22 (inicial)** y **14 feb 23 (actual).**	SI
17	Informe de visita de monitoreo de inicio (cuadro adjunto n°3)	SI
18	Planilla de visitas de monitoreo (cuadro adjunto n°3)	Obs
19	Informes de visitas de monitoreo	SI
20	Informe visita de monitoreo de cierre, si corresponde	NC

Cuadro nº 3 de visitas de monitoreo:

Visita de Iniciación del estudio fecha	Visita de cierre	Cantidad de visitas
8 jul 2022	NC	12

	Documentos Esenciales - Investigador y Equipo	SI/Obs/NC
21	Carta de compromiso del investigador y su equipo a cumplir con el protocolo, la Declaración de Helsinki y el Régimen de BPC-EFC de ANMAT	SI
22	Planilla de delegación de funciones del Investigador Principal a su equipo	Obs
23	Currículum vitae del investigador y su equipo	SI
24	Aptitud de los colaboradores documentada en sus Curriculum Vitae	SI

25	Constancia de entrenamiento en el estudio al investigador y su equipo	SI

	Documentos Esenciales - Laboratorio - Instrumentos médicos	SI/Obs/NC
26	Lista de valores normales de laboratorio a utilizar en el estudio. Laboratorio local X Laboratorio central X	SI
27	Copia de certificados de acreditación de calidad del laboratorio y/o control de calidad de las determinaciones del estudio (vigente). Laboratorio local X Laboratorio central X	SI
28	Currículum vitae del responsable del laboratorio	SI
29	Instrucciones para la obtención y envío de muestras, si corresponde.	SI
30	Constancia de las calibraciones de instrumentos de medición de parámetros del estudio.	Obs

	Documentos Esenciales - Seguridad	SI/Obs/NC
31	Formularios de Eventos adversos serios (EASs) ocurridos en el centro durante el estudio (cuadro adjunto n°4)	Obs
32	Notificaciones al Patrocinador de los Eventos adversos serios ocurridos en el centro durante el estudio (cuadro adjunto n° 4)	Obs
33	Notificaciones al CEI de los Eventos adversos serios ocurridos en el centro durante el estudio (cuadro adjunto n°4)	Obs
34	Notificaciones del patrocinador de las RAMSIs ocurridas en otros centros	SI
35	Notificaciones al CEI de las RAMSIs ocurridas en otros centros	SI
36	Otras notificaciones de seguridad	NC
37	Informes periódicos presentados al CEI y ANMAT	Obs
38	Informe final presentados al CEI y ANMAT, si corresponde	NC

Cuadro nº 4 de seguridad:
Ocurrencia de EAS en el centro SI x NO

Número de Participante	EAS/RAMSI Evento	Fecha de evento/ notificación al Investigador	Informe y fecha al patrocinador	Informe y fecha al CEI	Informe al ANMAT Avance/ email
13191003	Muerte por progresión de enfermedad	27 sept 22/ 30-sep-22	30-sep-22	30/09/2022 y 03/10/2022	Informe de desvío 09-Mar-2023
13191010	EAS: Dislocación del dispositivo	9 ene 2023/ 10-Ene-2023	09-Feb-2023	07-Feb-2023 y 08-Feb-2023	Informe de desvío 09-Mar-2023
13191008	Hospitalización programada	12-Ene-2023	13 ene 2023	13-Ene-2023 y 16-Ene-2023	Informe de desvío 09-Mar-2023
13191008	Hospitalización programada	26-Ene-2023	09-Feb-2023	27-Ene-2023 y 27-Ene-2023	informe de desvío 09-Mar-2023
13191009	Sepsis adbominal	19-Ene-2023/ 23 ene 23	9 feb 2023	27-Ene-2023 y 27-Ene-2023	Informe de desvío 09-Mar-2023

13191009	EAS: Colangitis	1 jun 2023/ 02-Jun-2023	02-Jun-2023	02-Jun-2023 y 02-Jun-2023	Próximo informe de avance
13191002	EAS: Progresión de neoplasias	25 jul 2023/25 jul 2023	25-Jul-2023	25-Jul-2023 y 26-Jul-2023	Próximo informe de avance
13191008	EAS: Hospitalización programada	09-Feb-2023	9-feb-2023	10-Feb-2023 y 15-Feb-2023	Informe de desvío 09-Mar-2023
13191009	EAS: óbito	25 jun 2023/ 27 jun 2023	27 jul 2023	25 jul 23 y 26 jul 23	Próximo informe de avance

Se realizan las siguientes observaciones en orden cronológico de los hechos.

14 dic 2020: Se observa reporte de selección del centro realizado de forma virtual en el que se informa: "Según los comentarios del PI, el Dr. O'Connor y el personal de su sitio cumplen con los requisitos de GCP de calificación adecuada y recursos para realizar el estudio según protocolo.
Se recabó la siguiente información:
1) El sitio cuenta con todo el equipo y las instalaciones necesarias,
2) El centro cuenta con una estrategia adecuada de retención de pacientes,

3) el sitio tiene la capacidad de realizar estudios de acuerdo con todas las pautas de ICH/GCP y
4) Tienen la capacidad de incluir 5-6 pacientes por año. Mastrazzi, Pablo". Se adjunta copia al expediente electrónico.

17 nov 2022: Se observa email de conexion.gcf. noreply@ppdi.com que informa que en 14 días vencen los kits de laboratorio (descripción detallada en la copia adjunta al expediente electrónico). El vencimiento de dichos kits es el **30 nov 2022.**

28 nov 2022: se observa una comunicación telefónica en la que se informa al sponsor que no hay más kits de selección en el centro referido por la SI Pfluger. Se adjunta copia al expediente.

1 dic 2022: se observa email del sponsor (Monitor remoto) autorizando a utilizar a partir de hoy tubos propios "por esta ocasión", y realizar nueva solicitud de dichos kits. Se adjunta copia al expediente.

Se observa solicitud de kits del IP mediante Preclarus (**1 dic y 7 dic 2022**).En estas impresiones de pantalla no se puede constatar el ingreso al centro de los kits solicitados. Se adjunta copia al expediente.

2 dic 2022: se observa email de PPD donde se informa "la falta de kits de laboratorio no fue posible resolverlo, demorará más días". Además, informa que "no se puede utilizar los resultados del laboratorio local para confirmar la elegibilidad". Se cita el protocolo 8.2.8 "Evaluaciones de seguridad …". Se adjunta copia al expediente.

7 dic 2022: se observa email del PPD donde se informa al IP que el **sujeto 004/008** "fue enrolado sin tener el laboratorio de screeningdisponible al igual que lo ocurrido con la **paciente 001"** y solicita un reentrenamiento. Se adjunta copia al expediente.

Se realizó reentrenamineto por el mismo equipo de investigación entre el **12 y 15 de dic 2022.**

15 dic 2022: se observan emails de PPD que informa que se pueden utilizar los kits de laboratorio local para el screening de sujeto 005/009.

27 dic 2022: se observan emails de PPD que informa que se pueden utilizar los kits de laboratorio local para el screening de sujeto 006/011.

El **28 dic 2022**: se observa impresión de pantalla de whatsapp donde el coordinador del estudio informa a la monitora la llegada de los kits al centro, con un vencimiento el **13 nov 2023**. Se adjunta copia al expediente.

No se realizó notificación a la Administración de todos los desvíos arriba mencionados.

1) Se solicita al Patrocinador aclare motivo de la ausencia de notificación a la Entidad Regulatoria de los desvíos mayores arriba enunciados

a- falta de material para envío de muestras necesarias para la elegibilidad de los participantes,

b- autorización del monitor médico del estudio a utilizar un laboratorio no autorizado por el protocolo en el punto 8.2.8 "Evaluaciones de seguridad …",

c- incorrecta elegibilidad del sujeto 004/008 así como "fue enrolado sin tener el laboratorio de screening disponible al igual que lo ocurrido con la paciente 001" detectado por monitoreo.

d- autorización al IP para utilizar un laboratorio local en oposición a lo que establece el protocoloenemails de PPD que informa que se pueden utilizar los kits de laboratorio local para el screening de los sujetos 005/009 y 006/011.

Respuesta del patrocinador

1.

a. El uso de los resultados de un laboratorio local en ausencia de resultados de un laboratorio central para determinar la elegibilidad no es una desviación del protocolo. De acuerdo a la versión en ingles de la sección 8.2.8 del protocolo. "At Screening, laboratory results from the central laboratory should be used by the Investigator to determine the participant's eligibility for the study. If a particular central laboratory result is not available, a local laboratory test result for that particular analyte may be utilized to determine a participant's eligibility to participate in the study. Local laboratory test results may also be used at baseline and when results are time-sensitive (e.g., for participant safety or adjustment of study intervention dose or schedule)" .Después de

una revisión adicional en respuesta a esta observación, se observó que la traducción al español del protocolo usa un lenguaje más fuerte en esta sección. Utiliza la palabra "debe", mientras que la palabra "debería" reflejaría con mas precisión la intención del texto en la versión oficial en inglés. La falta de materiales de selección que no resultaron en un desvío al protocolo, no se informaría como un desvío mayor al organismo regulador.
b. La autorización del supervisor médico del estudio para usar un laboratorio local no fue una desviación de la sección 8.2.8 del protocolo, como se indicó anteriormente. Dado que esta no fue una desviación del protocolo, no se informó al organismo regulador.
c. Los participantes 004/008 y 001 cumplieron con los criterios de inclusión utilizando el resultado del laboratorio local permitido según la sección 8.2.8 del protocolo. No se produjo ninguna desviación del protocolo; por lo tanto, esto no se informó al organismo regulador.
d. La autorización para que el Investigador principal use un laboratorio local para la selección de los sujetos 005/009 y 006/011 en los correos electrónicos de PPD estaba permitida según la sección 8.2.8 del protocolo. Por lo tanto, esto no se informó al organismo regulador como una desviación del protocolo significativa.

2) Se solicita al Patrocinador aclare si este problema de logística (tubos de muestras para laboratorio vencidos) ocurrió en otros centros correspondientes a este estudio. Adjunte documentación respaldatoria si considera necesario.

Respuesta del Patrocinador:

Para aclarar, la falta de material de selección (kits de laboratorio) no se debió a un vencimiento de los suministros. El centro utilizo los 5 kits de selección de laboratorio (lote 2) (no vencidos) que llegaron el 16ago2022 (el día de la activación del centro) con fecha de vencimiento el 01feb2023, el 01dic2022 fue el momento en que solicitaron el reabastecimiento para las próximas visitas programadas. Según el informe de monitoreo con fecha del 28nov2022 "después de la visita, el CRA fue contactado telefónicamente por la Sub I, la Dra. Pflugerkits para, informar que no tenia mas para la selección. Durante la conversación, la Sub I menciono que el ultimo kit se uso para repetir la selección del sujeto n.o 13191008 (ex 13191004) el 1 de diciembre de 2022, y que el sujeto fue inscrito y recibió la dosis ese mismo día (el sujeto había fracasado en la selección porque el periodo de selección de 28 días había finalizado y no se había confirmado la mutación central)". El correo electrónico con fecha del 17nov2022 de [conexion.gcf.noreply@ppdi.com] en el que se informaba que los kits de laboratorio estaban próximos a caducar en 14 dias (30 de noviembre de 2022) no se refería a los 5 kits de selección mencionados anteriormente. Consulte la segunda pagina del correo electrónico adjunto del 17nov2023 de [conexion.gcf.noreply@ppdi.com]. El termino "SCR", que significa kits de laboratorio para la selección, no aparece en los kits con fecha de vencimiento del 30nov2022.
El centro utilizo tubos/kits de selección no vencidos como correspondía, pero se quedo sin

suministros antes de las visitas de selección programadas. Dado que no se utilizaron tubos vencidos, esto no dio como resultado el informe de desvio al protocolo. En función de una revisión de las desvíos al protocolo relacionadas con el uso de suministros de laboratorio de seleccion vencidos en todos los centros activos, hubo 5 casos informados como desvíos al protocolo (1 cada uno en 5 de 214 centros activos). En cada caso, se le recordó al centro la importancia de monitorear el inventario, incluidas las fechas de vencimiento según lo indicado en la capacitación relevante del centro y en el manual del laboratorio central (Seccion 2 Suministros de laboratorio).

3) Se solicita al Patrocinador informe cómo considera utilizar los datos de los sujetos mal elegidos (sujetos 001, 004/008, 005/009 y 006/011).

Los participantes 001, 008 y 009 fueron elegibles en función de los resultados del laboratorio local y sus datos se incluirán en los análisis de eficacia y seguridad. El participante 011 no fue elegible y por lo tanto constituyo un fracaso en la selección.

Medida correctiva:
El texto sobre el uso de los resultados de laboratorio de selección del laboratorio central para determinar la elegibilidad del participante en la Sección 8.2.8. de la traducción actual al español del protocolo C4221015 (Version 5) se corregirá de "debe" a "debería" para reflejar con exactitud la intención de la versión oficial en ingles. La versión corregida se distribuirá la ANMAT, al Comité de Etica Interviniente (CEI) y a todos los centros activos en Argentina.
Fecha de finalización establecida: 15ene2024

Medida preventiva:
El proveedor de traducción del patrocinador reviso el resto del protocolo C4221015 traducido al español para garantizar que no se cometieran errores similares. Pfizer solicito al proveedor que actualice su glosario para incluir ambas opciones ("debe" y "debería") para futuras traducciones
antes del 15dic2023.
Fecha de finalización: 15dic2023

4) Se solicita al IP que aclare las observaciones que considere relevantes arriba enunciadas.

Respuesta del IP

4. Según la sección 8.2.8 del protocolo, "En la Selección, el Investigador debe usar los resultados del laboratorio central para determinar la elegibilidad del participante para el estudio. Si no se dispone de un resultado en particular del laboratorio central, se puede utilizar el resultado de una prueba de laboratorio local para ese analito en particular a fin de determinar la elegibilidad de un participante para participar en el estudio. Los resultados de las pruebas de laboratorio local también pueden usarse al inicio y cuando

los resultados sean sensibles al tiempo (p. ej., para la seguridad del participante o para ajustar la dosis o el cronograma de la intervención del estudio)". Por lo tanto, debido a la falta de kits de laboratorio de selección en el centro, la elegibilidad se determinó utilizando los resultados del laboratorio local para los Participantes 004/008, 005/009, 006/011. Se utilizaron los resultados de las pruebas del laboratorio local ycentral para el Participante 001.

Paciente 1001.
La elegibilidad se determinó utilizando los resultados del laboratorio local y del laboratorio central. Todos los resultados cumplieron con el protocolo.
La seguridad del paciente no se vio afectada.

Paciente 1004/1008.
La elegibilidad se determinó utilizando los resultados del laboratorio
local debido a la falta de kits de laboratorio para la selección. Específicamente, con este paciente, no se solicitó la autorización del patrocinador ya que el protocolo "permite que se pueda utilizar un resultado de análisis de laboratorio local para ese analito en particular a fin de determinar la elegibilidad de un participante para participar en el estudio". Todos los resultados cumplieron con el protocolo.
La seguridad del paciente no se vio afectada.

Paciente 1005/1009.
La elegibilidad se determinó utilizando los resultados del laboratorio
local debido a la falta de kits de laboratorio para la selección. Se solicitó la autorización del Patrocinador para determinar la elegibilidad utilizando los resultados del laboratorio local.
Todos los resultados cumplieron con el protocolo.

Paciente 1006/1011.
La elegibilidad se determinó utilizando los resultados del laboratorio
local debido a la falta de kits de laboratorio para la selección. Se solicitó la autorización del Patrocinador para determinar la elegibilidad utilizando los resultados del laboratorio local. Todos los resultados cumplieron con el protocolo.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva: el inventario del kit de laboratorio, incluida la fecha de vencimiento, es rastreado por el personal del centro a través de un archivo Excel extraído de la plataforma Preclarus.
Fecha de finalización: 17oct2023

12 ene 2023: el sponsor informa por email que "se ha decidido pone su centro en una suspensión de enrolamiento". Se informan los motivos a continuación:

". Hallazgos del Centro:
1. Inform. No se siguen los timelines de Pfizer (4 dias para ingreso de datos, y 10 dias para contestar queries)
2. Diarios de Pacientes. No se encontraban disponibles ya que los pacientes no los devuelven.
3. Disponibilidad de kits de laboratorio. No se mantienen cantidades necesarias de kits ya que no se piden en Preclarus con antelación.
4. Disponibilidad de Fichas Médicas. No se encuentran disponibles desde el inicio de la visita de monitoreo, esto ha ocurrido en todas las visitas.
5. Eventos Adversos no reportados. Se encuentran AEs en las fichas, pero no en el CRF.
6. Falta de mejora. Estos hallazgos han sido discutidos con la CRA y con la SEP de Pfizer, pero no ha habido mejora en las visitas realizadas desde Sep22.
7. Problema de EligibilityFormapproval de paciente 13191002. Aun cuando el paciente fue aprobado por el Medical Monitor de Pfizer, en el EligibilityForm se habia registrado que el paciente cumplía con todos los criterios de INCL/EXCL, a pesar de no cumplir con el criterio INCL 11".
Se adjunta copia al expediente.

17 feb 2023: Se observa que el sponsor por medio del **EX-2023-18382434- -APN-DERM#ANMAT** notifica a la Administración la suspensión del enrolamiento en el **centro Instituto Médico Especializado Alexander Fleming** bajo la conducción del IP O Connor.
Se observa notificación TAD de ANMAT del **15 mar 2023IF 2023-28729074- APN-DERM#ANMAT** dirigido a Pfizer donde se le informa que "deberá comunicar la decisión final luego antes de ejecutar la misma".

4 may 2023: se observan cadenas de email entre el IP y PPD donde el IP solicita que le adjunten lo presentado a la Administración con respecto al centro que está bajo su responsabilidad. Se adjunta copia al expediente.
5 may 2023: Se observa email del Patrocinador al IP donde se informa la carta enviada a ANMAT. Se observa que la dirección del email del IP está incorrecto en el destinatario. Se adjunta copia al expediente.

30 Jun 2023: Se observa email de PPD que Pfizer Global ha decidido reabrir el enrolamiento en el centro. Se adjunta copia al expediente.

Hasta el momento de la inspección, el Patrocinador no ha notificado su decisión a la Entidad regulatoria como se le solicitó el 15 mar 2023IF 2023-28729074- APN-DERM#ANMAT.

Se observa que el **FCI 5.6.5** en blanco no se encuentra archivado en la carpeta de documentos esenciales. Durante la inspección se archiva el documento.

Se observa que las **aprobaciones de CEI del FCI v5/6/5** no se encuentra archivada en las carpetas de documentos esenciales. Durante la inspección se aportan el documento y se archiva adecuadamente.

Se observa que las **aprobaciones de ANMAT** no se encuentran archivadas en las carpetas de documentos esenciales. Durante la inspección se aportan los documentos y se archivan adecuadamente.

Planilla de visitas de monitoreo
Se observa que se asientan visitas como "OV" sin que se aclare qué significa.

5) Se solicita al Patrocinador aclare la observación. Si fueron visitas de monitoreo, adjunte las cartas de seguimiento correspondientes.

Respuesta del patrocinador

"OV" significa "Visita de supervisión". Las actividades de supervisión son realizadas por los Socios de Excelencia del Centro (SEP) de Pfizer para revisar tanto el centro como las actividades de monitoreo. Estas actividades de supervisión son distintas de las actividades de monitoreo realizadas por la Organización de Investigación Clínica (OIC), PPD, y los monitores de centros. Los SEP de Pfizer no envían cartas de seguimiento a los centros después de las visitas de supervisión. Todos los problemas identificados durante estas visitas se documentan en el Registro de problemas y medidas del centro y son gestionados por los monitores de centros. Por lo tanto, cualquier problema relacionado con el centro se compartirá con el centro en una de las cartas de seguimiento de la visita de monitoreo del monitor.

Se observa que el cardiólogo Pérez Torello, la Enf. Álvarez no se encuentran incluidos en la **Planilla de delegación de funciones**.Se observa que se encuentran agregados en una nota del IP sus delegaciones de funciones.

Se observa que los **certificados de calibración** no especifican con claridad el período de vigencia.

Se observa que no se puede constatar la fecha de presentación a ANMAT.

6) Se solicita al Patrocinador aclare cuándo se presentaron los informes de avance que incluyen la notificación de los EAS. Adjunte la documentación respaldatoria.

Respuesta del Patrocinador:

Se proporcionan los siguientes informes periódicos que incluyen las notificaciones de Eventos adversos serios (EAS) que se presentaron.
Nota: los informes periódicos incluyen detalles de todos los centros en Argentina. Por lo tanto, los elementos adjuntos están truncados para incluir solo las páginas específicas para el centro 1319, cuando corresponda.

- Primer informe periódico presentado el 31-OCT-2022 bajo expediente EX-2022- 116360117- -APN-DERM#ANMAT, y en adjunto RE-2022-116351354-APN-DERM#ANMAT.

- Informe de desvío presentado el 09-MAR-2023 bajo expediente EX-2023-25781183- - APN-DERM#ANMAT y en adjunto RE-2023-25752068-APN-DERM#ANMAT

- Segundo informe periódico presentado el 31-OCT-2023 bajo expediente EX-2023-129619422- -APN-DERM#ANMAT, y en adjuntoRE-2023-128855109-APN-DERM#ANMAT.

003: Se observa que en la evolución de la HC del **30 sept 22** el EAS muerte por progresión no se aclara relación con el producto en investigación.
008: Se observa que en la evolución de la HC del **12 ene 23** el EAS hospitalización programada no se registra como EAS.
008: Se observa que en la evolución de la HC del **26 ene 23** el EAS hospitalización programada no se registra como EAS.
Se observa una demora en la notificación al Sponsor de 14 días (**9 feb 2023**).

7) Se solicita al IP aclare motivo en la demora de la notificación.

Respuesta del IP

Durante la visita de iniciación del centro, se notificó al personal del centro que la notificación de EAS para farmacovigilancia debía enviarse por fax impreso. Durante el transcurso del estudio, se modificó este proceso y se trasladó a una plataforma llamada Asistente de presentación de eventos adversos serios de Pfizer (PSSA), a la que se accede a través de la Plataforma compartida de investigadores (SIP). El patrocinador notificó al personal del centro acerca de esta actualización en el informe de EAS, junto con la capacitación de PSSA disponible en Firecrest.

El sistema PSSA aún no se había utilizado ampliamente en el centro en estudios previos, lo que contribuyó a la falta de familiaridad del centro con las capacidades del sistema. Por ejemplo, el personal del centro tuvo dificultades para enviar la información sobre EAS, ya que la información se encontraba en estado "GUARDADO", pero no en estado "ENVIADO". El Auxiliar de investigación clínica (CRA) identificó este problema durante la visita de monitoreo del 02feb2023 e informó al personal del centro sobre cómo enviar los EAS a través del sistema PSSA. Como resultado, hubo un retraso en la presentación final de la información de EAS.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

El CRA informó al personal sobre cómo enviar los EAS a través del sistema PSSA durante la visita de monitoreo del 02feb2023, junto con orientación adicional a través de comunicación por correo electrónico hasta el 07feb2023. Como resultado, el centro pudo informar los EAS correctamente dentro del sistema PSSA y, al 09feb2023, todos los EAS se informaron dentro del plazo requerido de 24 horas.

Fecha de finalización: 09feb2023

8) Se solicita al Patrocinador explique qué conducta se tomó ante esta demora.

Respuesta del patrocinador

8. Pfizer inicialmente notificó al centro el 13sep2022 que "El estudio C4221015 comenzará a utilizar el PSSA el 01-oct-2022. A partir de ese día, se deben presentar todos los EAS a través del PSSA. Los envíos por fax ya no serán compatibles. Si se envía un EAS por fax después de la fecha de puesta en funcionamiento, se debe volver a presentar el caso de EAS a través del PSSA". Los siguientes recursos se pusieron a disposición del centro a través del Portal de seguridad de Firecrest, como se indica en

las Instrucciones de incorporación del centro al PSSA que se adjuntaron a la comunicación inicial del centro. También se proporcionó información de contacto para el Centro de asistencia y preguntas.

- Sesión de demostración grabada del PSSA
- Pautas para completar el PSSA
- Funcionalidad básica del PSSA

Además de lo anterior, se puso a disposición de los centros una capacitación titulada "Asistente de presentación de eventos adversos serios de Pfizer (PSSA)" utilizando la funcionalidad de "autoregistro" dentro del sistema Firecrest. El 31oct2022, el CRA envió el siguiente recordatorio a través de correo electrónico: "Tenga en cuenta que la capacitación sobre EAS-PSSA aparece en Firecrest. Dr. Juan O'Connor, es obligatorio que usted y el personal delegado para las tareas de EAS la completen antes del próximo 4 de
noviembre. La capacitación debe ser autoasignada, ya que en Firecrest solo se asigna al IP. Consulte a continuación las instrucciones para que los demás miembros del personal se autoasignen la capacitación". El personal correspondiente del centro 1319 completó esta capacitación entre el 10 y el 30 de noviembre de 2022.

Exportado por	Nombre del estudio	Capacitaciones	Tipo de capacitación	Fecha de [illegible] la capacitación		
Cristofaro, Carolina	C4221015	Herramienta del Asistente de presentación de eventos adversos serios de Pfizer (PSSA)	Compartida	08-sep-2022		

Nombre completo	Correo electrónico/nombre de inicio de sesión	Función	País	Centro	Estado de finalización	Fecha de finalización
Sra. Pfluger, Yanina	[redacted]	Subinvestigadora	Argentina	1319 (en curso)	Finalizada	10-nov-2022
Reyna, Juan Ignacio	[redacted]	Contacto de SIRIUS	Argentina	1319 (en curso)	Finalizada	16-nov-2022
Dr. Juan Manuel O'Connor	[redacted]	Investigador principal	Argentina	1319 (en curso)	Finalizada	30-nov-2022

El 13ene2023, el centro intentó informar un EAS previo con una fecha de inicio del 12ene2023 para el participante 008 (dentro del período de informe de 24 horas), pero tuvo dificultad con el nuevo sistema (como se indicó en la respuesta del Investigador más arriba), así que lo envió por correo electrónico a Pfizer fuera del sistema PSSA. A partir del mismo día y hasta la visita de monitoreo del 02feb2023, el CRA trabajó con el centro por correo electrónico y teléfono para recordarle al centro la necesidad de informar usando el nuevo sistema, proporcionó al centro material de orientación adicional del PSSA, incluidas capturas de pantalla paso a paso, le informó casos en los que los EAS estaban en estado de "Guardado" y debían actualizarse a "Enviado", y le indicó que llamara al centro de ayuda para informar adecuadamente al Patrocinador.

Como se indicó anteriormente en la Respuesta del investigador, durante la visita de monitoreo del 02feb2023, el CRA identificó y documentó en el informe de la visita de monitoreo para el Participante 1008 que "Los EAS no están siendo informados según los requisitos del patrocinador a través del sistema PSSA. El CRA intentó ayudar al coordinador regulador delegado para informar los EAS a través del PSSA; sin embargo, los datos en la fuente no son lo suficientemente claros/completos para informar los

EAS a través del sistema del patrocinador. El Sub-I que realiza el seguimiento de este sujeto estaba de vacaciones durante esta IMV [Visita de monitoreo del investigador]". Poco tiempo después, el 07feb2023 , el CRA envió un correo electrónico al centro en el que indicaba: "EAS n.º 13191008: tuvo 2 EAS por hospitalización programada, el patrocinador solo recibió uno a través de un correo electrónico enviado a Farmacovigilancia. Informar ambos a través del PSSA a su discreción". Por este y otros problemas identificados durante la visita, Pfizer decidió dar continuidad a la suspensión de la inscripción. El centro pudo informar los EAS correctamente dentro del sistema requerido el 09feb2023, y todos los EAS informados desde entonces se informaron dentro del plazo requerido de 24 horas.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

El CRA recordó al centro los requisitos de reporte de EAS en el plazo de 24 horas mediante el sistema PSSA y proporcionó al centro material de capacitación e instrucción sobre el PSSA, incluida la información de contacto del centro de asistencia, así como apoyo telefónico antes de, y en persona durante, la visita de monitoreo del 02feb2023. Después de que el centro realizó un informe con éxito el 09feb2023, los problemas de informe no se han vuelto a repetir.
Fecha de finalización: 09feb2023

009: Se observa que en la evolución de la HC del **23 ene 23** el EAS Sepsis abdominal no se registra fecha de inicio del EAS en la HC. No se encuentra documento que permita establecer notificación al patrocinador. Durante la inspección se aporta la documentación respaldatoria.
Se observa una demora en la notificación al Sponsor de 16 días (**9 feb 2023**).

9) Se solicita al IP aclare motivo en la demora de la notificación.

Respuesta del IP

Durante la visita de iniciación del centro, se notificó al personal del centro que la notificación de EAS para farmacovigilancia debía enviarse por fax impreso. Durante el transcurso del estudio, se modificó este proceso y se trasladó a una plataforma llamada Asistente de presentación de eventos adversos serios de Pfizer (PSSA), a la que se accede a través de la Plataforma compartida de investigadores (SIP). El patrocinador notificó al personal del centro acerca de esta actualización en el informe de EAS, junto con la capacitación de PSSA disponible en Firecrest.

El sistema PSSA aún no se había utilizado ampliamente en el centro en estudios previos, lo que contribuyó a la falta de familiaridad del centro con las capacidades del sistema. Por ejemplo, el personal del centro tuvo dificultades para enviar la información sobre EAS, ya que la información se encontraba en estado "GUARDADO", pero no en estado "ENVIADO". El CRA identificó este problema durante la visita de monitoreo del 02feb2023 e informó al personal del centro sobre cómo enviar los EAS a través del sistema PSSA. Como resultado, hubo un retraso en la presentación final de la información de EAS.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

El CRA informó al personal sobre cómo enviar los EAS a través del sistema PSSA durante la visita de monitoreo del 02feb2023, junto con orientación adicional a través de comunicación por correo electrónico hasta el 07feb2023. Como resultado, el centro pudo informar los EAS correctamente dentro del sistema PSSA y, al 09feb2023, todos los EAS se informaron dentro del plazo requerido de 24 horas.

Fecha de finalización: 09feb2023

10) Se solicita al Patrocinador explique qué conducta se tomó ante esta demora.

Respuesta del patrocinador

10. Durante la visita de monitoreo del 02feb2023, el CRA notó que el centro ingresó inicialmente el EAS en el PSSA usando una identificación incorrecta del participante (005, el número asignado cuando fracasó en la selección, en vez del número de selección correcto con el que se aleatorizó al participante, 009). Esto se comunicó al centro en el correo electrónico del 07feb2023: "EAS n.º 13191005: en Inform, se aleatorizó, pero este paciente fue seleccionado y reseleccionado bajo el n.º 13191009. El paciente n.º 13101009 no está actualizado en el sistema. El EAS se reportó erróneamente en el PSSA; el EAS corresponde al paciente n.º 13191009. Traté de ayudar a [la coordinación del estudio] a informarlo durante la visita, perono teníamos los datos debidamente documentados para poder ingresarlo en el sistema.
Realizar las correcciones en Inform y la HC [historia clínica] para que [el coordinador del estudio] pueda informar el EAS mediante PSSA". Por este y otros problemas identificados durante la visita, Pfizer decidió dar continuidad a la suspensión de la inscripción. El centro pudo informar los EAS correctamente dentro del sistema requerido el 09feb2023, y todos los EAS informados desde entonces se informaron dentro del plazo requerido de 24 horas.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

el CRA recordó al centro los requisitos de reporte de EAS en el plazo de 24 horas mediante el sistema PSSA y proporcionó al centro material de capacitación e instrucción sobre el PSSA, incluida la información de contacto del centro de asistencia, así como apoyo telefónico antes de, y en persona durante, la visita de monitoreo del 02feb2023. Después de que el centro realizó un informe con éxito el 09feb2023, los problemas de informe no se han vuelto a repetir.

Fecha de finalización: 09feb2023

010: Se observa que en la evolución de la HC del **10 ene 23** el EAS Migración del stent . Se observa una demora en la notificación al Sponsor de 16 días (**9 feb 2023**).

11) Se solicita al IP aclare motivo en la demora de la notificación.

Respuesta del IP

11. Durante la visita de iniciación del centro, se notificó al personal del centro que la notificación de EAS para farmacovigilancia debía enviarse por fax impreso. Durante el transcurso del estudio, se modificó este proceso y se trasladó a una plataforma llamada Asistente de presentación de eventos adversos serios de Pfizer (PSSA), a la que se accede a través de la Plataforma compartida de investigadores (SIP). El patrocinador notificó al personal del centro acerca de esta actualización en el informe de EAS, junto con la capacitación sobre PSSA disponible en Firecrest.

El sistema PSSA aún no se había utilizado ampliamente en el centro en estudios previos, lo que contribuyó a la falta de familiaridad del centro con las capacidades del sistema. Por ejemplo, el personal del centro tuvo dificultades para enviar la información sobre EAS, ya que la información se encontraba en estado "GUARDADO", pero no en estado "ENVIADO". El CRA identificó este problema durante la visita de monitoreo del 02feb2023 e informó al personal del centro sobre cómo enviar los EAS a través del sistema PSSA. Como resultado, hubo un retraso en la presentación final de la información de EAS.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

El CRA informó al personal sobre cómo enviar los EAS a través del sistema PSSA durante la visita de monitoreo del 02feb2023, junto con orientación adicional a través de comunicación porcorreo electrónico hasta el 07feb2023. Como resultado, el centro pudo informar los EAS

correctamente dentro del sistema PSSA y, al 09feb2023, todos los EAS se informaron dentro del plazo requerido de 24 horas.

Fecha de finalización: 09feb2023

12) Se solicita al Patrocinador explique qué conducta se tomó ante esta demora.

Respuesta del patrocinador
12. El CRA identificó este problema durante la visita de monitoreo del 02feb2023 y lo analizó con el centro según lo documentado en el informe de la visita de monitoreo. "Faltan datos relacionados con los EAS en los documentos fuente, p. ej., la fecha de inicio/finalización no está claramente documentada, la relación con el PI [Producto en investigación], los criterios de seriedad. Además, los EAS no se están completando a través del PSSA. No se ha informado el EAS correspondiente al sujeto n.º 13191010 a través del PSSA ni de Inform. El IP y el Sub I estaban de vacaciones durante esta IMV. El [Sub-I adicional] estaba presente, y mencionó que pensaba que el EAS correspondiente al sujeto n.º 13191010 había sido informado a través de Inform, pero el sujeto ni siquiera aparece registrado en el sistema".

En el correo electrónico que se envió al centro el 07feb2023, el CRA incluyó lo siguiente: "EAS n.º 13191010: no se informó al patrocinador a través de PSSA ni Inform, ni mediante correo electrónico a Seguridad. Tampoco se informó al CE. En la historia clínica dice que sí se informó. Los datos sobre la evolución no son claros, ni tampoco la fecha de inicio y finalización del EAS, el día en que se tomó conocimiento, ni el criterio por el cual se consideró como EAS. Informar lo antes posible y realizar las aclaraciones pertinentes en la historia clínica". Por este y otros problemas identificados durante la visita, Pfizer decidió dar continuidad a la suspensión de la inscripción. El centro pudo informar los EAS correctamente dentro del sistema requerido el 09feb2023, y todos los EAS informados desde entonces se informaron dentro del plazo requerido de 24 horas.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:
el CRA recordó al centro los requisitos de reporte de EAS en el plazo de 24 horas mediante el sistema PSSA y proporcionó al centro material de capacitación e instrucción sobre el PSSA, incluida la información de contacto del centro de asistencia, así como apoyo telefónico antes de, y en persona durante, la visita de monitoreo del 02feb2023. Después de que el centro realizó un informe con éxito el 09feb2023, los problemas de informe no se han vuelto a repetir.

Fecha de finalización: 09feb2023

009: Se observa que en la evolución de la HC del **27 jun 23** se informa fallecimiento. No se hace constar como EAS. Se observa una demora en la notificación al Sponsor de 30 días **(25 jul 2023).**

13) Se solicita al IP aclare por qué no se registró como EAS y aclare motivo en la demora de la notificación.

Respuesta del IP

13. El paciente fue hospitalizado debido a progresión de la enfermedad a partir del 01jun2023 y el desenlace fue la muerte, tal como se incluyó en el eCRF, y se informó como EAS para la hospitalización. El paciente no recibió el medicamento del estudio durante más de 28 días, por lo que la muerte por progresión de la enfermedad no cumplió con los criterios de EAS de acuerdo con la sección 8.3.1 del protocolo.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva: no corresponde

14) Se solicita al Patrocinador explique qué conducta se tomó ante esta demora.

Respuesta del patrocinador

14. Según la sección 8.3.1 del protocolo, Período de tiempo y frecuencia para obtener información de EA y EAS, "El período de tiempo para obtener y recopilar activamente EA y EAS (el "período de recopilación activa") para cada participante comienza en el momento en que el participante proporciona el consentimiento/asentimiento informado, que se obtiene antes de la participación del participante en el estudio (es decir, antes de que se someta a cualquier procedimiento relacionado con el estudio y/o de que reciba la intervención del estudio), con una duración de por lo menos 28 días calendario, inclusive, excepto según lo indicado a continuación, después de la última administración de la intervención del estudio. Después de los 28 días posteriores a la última dosis del tratamiento del estudio, solo se deben recopilar los EAS que se consideren relacionados con el tratamiento del estudio".

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva: no corresponde

II. Consentimientos Informados

Cuadro n°5 Listado de Consentimientos Informados firmados por los participantes

Iniciales participante	Número de participante	Fecha de firma	Versión de CI	Observaciones si corresponde
[redacted]	01	18 ago 22 28 nov 22 14 feb 23 26 sept 23	V4.4.4 V5.5.5 V5.6.5 Anexo CI	
[redacted]	02	30 ago 22 29 nov 22 22 feb 23	V4.4.4 V5.5.5 V5.6.5	
[redacted]	03	12 sept 22	V4.4.4	
[redacted]	04	1 nov 22	V.4.4.4	
[redacted]	05	7 nov 22	V5.5.5	
[redacted]	06	17 nov 22 17 nov 22	V5.5.5 CI Muestras Biol	
[redacted]	07	28 nov 22	V5.5.5	
[redacted]	08	1 dic 22 8 feb 23 29 sept 23	V.4.4.4 V5.6.5 Anexo CI	
[redacted]	09	16 dic 22 10 feb 23	V5.5.5 V5.6.5	
[redacted]	10	27 dic 22	V5.5.5	
[redacted]	11	28 dic 22	V5.5.5	
[redacted]	12	30 dic 22	V5.5.5	

Se realizan las siguientes observaciones.
007: Se observa que no se evoluciona en la HC la hora de inicio del proceso de toma de CI **(28 nov 22)**
012: Se observa que el FCI fue firmado por el SI Waisberg mientras que el registro en la evolución de la HC lo realiza la SI Pfluger.

15) Se solicita al IP aclare las observaciones

Respuesta del IP

15. Paciente 1007. La hora de inicio de la toma del consentimiento informado no se incluyó en la historia clínica.

Paciente 1012. Este ICF fue obtenido conjuntamente por los Subinvestigadores, la Dra. Pfluger y el Dr. Waisberg. Mientras la Dra. Pfluger tomaba nota del proceso en la historia clínica, el Dr. Waisberg firmó el ICF junto con el paciente y el testigo. No se documentó que el consentimiento informado se obtuvo conjuntamente, ni tampoco aparecen ambas firmas en el Documento de consentimiento informado (ICD).

Medida correctiva:
Paciente 1007: se agregó una nota explicativa a la historia clínica.
Paciente 1012: se agregó una nota explicativa a la historia clínica que detalla los eventos del consentimiento informado.

Fecha de finalización:
Paciente 1007: 07nov2023
Paciente 1012: 06nov2023

Medida preventiva:
El personal del centro volvió a capacitarse sobre el proceso de consentimiento informado dentro de los Procedimientos operativos estándar (SOP) del centro de acuerdo con la Disposición 6677/10 de la ANMAT.

Fecha de finalización: 07nov2023

16) Se solicita al Patrocinador aclare si fue detectado por monitoreo. Si así fue, qué medidas correctivas/preventivas se aplicaron. Adjunte documentación respaldatoria.

Respuesta del patrocinador

- El CRA identificó ambos problemas el 02feb2023, según lo documentado en el informe de la visita de monitoreo (adjunto).
- 007- "El proceso es en general correcto; sin embargo, faltan algunos datos solicitados por el Ministerio de Salud local, p. ej., la hora de inicio del proceso del ICD, la copia entregada al sujeto, la verificación de la comprensión del sujeto, la entrega de una tarjeta de emergencia al sujeto, etc."
- 012- "La Dra. Pfluger documentó el proceso del ICD para el participante n.º 13191012; sin embargo, el Dr. Waisberg firmó el ICD. No se menciona si uno de los miembros del personal estuvo presente durante el proceso.

Se informó al centro de ambas discrepancias el 07feb2023 mediante correo electrónico (adjunto) del CRA al centro.

- "ICD: el proceso de consentimiento de los pacientes se revisó en 13191002 (nuevo consentimiento), 13191005, 13191006, 13191007, 13191008, 13191009, 13191010,

13191011 y 13191012. La hora de inicio, según lo requerido por la ANMAT, no se registró para los pacientes n.º 13191007, 13191009 y 13191012".

- "El Dr. Waisberg firmó el ICD principal del paciente n.º 13191012, y la Dra. Pfluger documentó la evolución del proceso sin mencionar que ambos médicos estuvieron presentes en el proceso. Realizar todas las aclaraciones en las HC correspondientes".

Debido a esto y otros problemas identificados durante la visita del 02feb2023, se informó al centro que el Patrocinador decidió dar continuidad a la suspensión de la inscripción. Ambos problemas se informaron como desviaciones del protocolo y se incluyeron en la Carta de seguimiento al centro del 15feb2023 (adjunta). Como lo indicó el IP anteriormente, la documentación se actualizó y el IP volvió a capacitar al personal pertinente sobre los requisitos locales.

Medida correctiva y medida preventiva: como lo indicó el IP anteriormente, la documentación se actualizó y el IP volvió a capacitar al personal pertinente sobre los requisitos locales, según se documenta en una Nota para archivar. No se tomaron medidas adicionales.

Fecha de finalización: no corresponde

III. Revisión de Datos

	Documentos Esenciales - Documento fuente y CRF	SI/Obs/NC
39	Listado de participantes (cuadro n° 6)	SI
40	Documentos fuente, tales como historia clínica, registros de laboratorio y de farmacia, diarios de participantes, imágenes y sus informes, ECG etc.	OBS
41	Formularios de datos clínicos completos y fechados (1 FRCI completado por cada participante)	SI

Cuadro n°6 Listado de Participantes

Número de participantes incluidos	Nº que firmaron CI: 12 Nº Fallo de Selección: 8 Nº de participantes randomizados: 4
Número de participantes	Nº que discontinuaron:2 Nº que completaron: 0
Fecha de enrolamiento del primer participante: **18 ago 22**	

Se verificaron los registros originales de datos y FDC de los **participante 002, 005/009 y 010.**

General:

Las HC son en papel, específicas para los protocolos de investigación clínica. La institución tiene las HC asistenciales y del Hospital de Día son electrónicas.

1) Participante SMD 002:
30 ago 2022: firma el CI.
26 sept 2022: Visita de selección. Se inicia la valoración de criterios de elegibilidad.
Se observa que el **criterio de inclusión 11** no se cumple. En la evolución de la HC se informa que realizó CAPOX adyuvante y la progresión fue a los 4 meses y no a los 6 meses que es lo que acepta el protocolo.
17) Se solicita al IP aclare la observación

Respuesta del IP

17. Después de que se inscribió al Paciente 002, el CRA detectó que el paciente había sido inscrito incorrectamente, ya que no se cumplió con el criterio de inclusión 11. Este criterio se refiere al tiempo transcurrido desde el final de la terapia adyuvante y la progresión de la enfermedad, que debe ser superior a 6 meses. En este paciente, el tiempo transcurrido fue de menos de 6 meses.

Fue un error involuntario que no afectó la seguridad del paciente, ya que el tratamiento de atención habría consistido en la misma quimioterapia.

Este error no se detectó inicialmente en el Formulario de elegibilidad enviado al Patrocinador, quien autorizó su inclusión sin identificar el mismo error posible.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

Se volvió a capacitar al personal del centro sobre todos los criterios de inclusión y exclusión, centrándose en los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante previo.
Fecha de finalización: 24feb2023

18) Se solicita al Patrocinador aclare si fue detectado por monitoreo. Si así fue, adjunte documentación respaldatoria.

Respuesta del patrocinador

El CRA identificó este problema el 09ene2023. Ese día, el CRA elevó el problema internamente al Gerente de ensayos clínicos (CTM) de PPD y a los Supervisores médicos de Pfizer para confirmar que el participante de hecho estaba aprobado para inscribirse por error, ya que no cumplía con el Criterio de inclusión 11. El CRA informó por teléfono a la Subinvestigadora, la Dra. Pfluger, y ella confirmó que la seguridad del paciente no se puso en riesgo. La evaluación del Supervisor médico de Pfizer el 10ene2023 sobre el tratamiento fue que el paciente podía continuar recibiendo tratamiento siempre y cuando se obtuviera un beneficio del tratamiento del estudio. El CTM de PPD también incluyó este asunto en un correo electrónico al centro el 12ene23, informándole que volvería a capacitar al IP y Sub-I sobre los criterios de inclusión/exclusión y el proceso de aleatorización del protocolo durante la próxima visita de monitoreo el 02feb2023; sin embargo, ambos estuvieron de vacaciones durante la visita del 02feb2023. El CRA informó el problema como una desviación del protocolo el 08feb2023 y lo incluyó en la Carta de seguimiento al centro del 15feb2023. El 24feb2023, el IP volvió a capacitar al personal correspondiente del centro sobre los criterios de inclusión y exclusión, "especialmente con respecto a los tratamientos oncológicos previos recibidos por los pacientes", y lo documentó en una Nota para archivar.

19) Se solicita al Patrocinador justifique la continuación en el estudio de la sujeto mal incluida. Informe cómo se considerarán los datos obtenidos de la participante en el estudio.

19. El Criterio de inclusión 11 se relaciona con las líneas de tratamiento previas. Los grupos de tratamiento de este ensayo clínico se consideran los estándares de atención para pacientes con cáncer de colon metastásico. Por lo tanto, la continuación del tratamiento del estudio se dejó a criterio médico del investigador (oncólogo tratante), siempre y cuando el tratamiento del estudio fuera beneficioso y el perfil de seguridad fuera aceptable. Los datos obtenidos de este participante se incluirán en los análisis de eficacia y seguridad.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

El CRA elevó la desviación del protocolo en cuanto al Criterio de inclusión 11 al Patrocinador para su conocimiento. Se incluyó a los integrantes del equipo del Patrocinador responsables de las decisiones de elegibilidad en la comunicación.

Fecha de finalización: 09ene2023

Se observa que el hemograma del laboratorio central se informa en unidades diferentes a las que establece el protocolo (plaquetas, RAN)

20) Se solicita al IP aclare cómo realizaba la conversión a las unidades que solicita el protocolo. Aplica para los sujetos 002 y 005/009.

Respuesta del IP

20. 1 microlitro equivale a 1 mm^3; por lo tanto, se establece la correlación de estos valores, garantizando la evaluación correcta del laboratorio central.

21) Se solicita al Patrocinador aclare por qué utiliza el laboratorio unidades diferentes a las del protocolo. Aclare cómo se realiza la conversión. Aplica para los sujetos 002 y 005/009.

Informe si esto se aplicó a todos los centros del estudio en la Argentina. Adjunte documentación respaldatoria.

Respuesta del patrocinador

21. En los criterios de inclusión del protocolo se usan unidades de plaquetas y RAN de "$x10^9$/l", que se convierten directamente a la unidad de "$x10^3$/µl" utilizada en el informe del laboratorio central (es decir, no se necesita conversión). Sin embargo, en la Sección 6.6 del protocolo se usan unidades de plaquetas y RAN que son "por $mm^{3"}$, lo cual es similar (1 mm^3 = 1 µl), y es solo una cuestión de la ubicación del decimal (es decir, $x10^3$).
Los datos de laboratorio recopilados durante el estudio se convertirán de manera programática a unidades estándar para los análisis de seguridad. Esto se aplica a todos los centros del estudio en Argentina.

27 sept 2022: Se informa cumplimiento de criterios de elegibilidad y se randomiza. Se asigna rama B.
25 oct 2022: C2, día 1: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación vía oral y endovenosa.
8 nov 2022: C2, día 15: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación endovenosa.
24 ene 2023: C5, día 1: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación vía oral y endovenosa.
7 feb 2023: C5, día 15: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación endovenosa.

21 jun 2023: C10, día 1: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación vía oral y endovenosa.
4 jul 2022: C10, día 15: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación endovenosa.
25 jul 2023: presenta EAS Progresión de neoplasia, no relacionado con la medicación del estudio.
La paciente se externa el **4 ago 2023**y se realiza el **9 ago 2023** visita de fin de tratamiento.
La participante falleció el **12 sept 2023**.
Registros clínicos versus FDC: No se observaron discrepancias.

2) Participante 005/009:
7 nov 2022: firma el CI.
2022: Visita de selección. Se inicia la evaluación de criterios de elegibilidad.
16 dic 2022: Se informa que el período de selección está pasado y se lo debe re seleccionar con nuevo número de sujeto (**009**).
Re consiente para iniciar nueva selección y se inicia la valoración de criterios de elegibilidad.
Se observa que el hemograma del laboratorio central se informa en unidades diferentes a las que establece el protocolo (plaquetas, RAN)
Se realizan preguntas en el sujeto 002.

Se observa que el **criterio de inclusión 15 C** no se registra en la HC el cálculo del clearence de creatinina.
22) Se solicita al IP aclare la observación.

Respuesta del IP
22. Con respecto al criterio de inclusión 15C, que requiere el cálculo de la depuración de creatinina por el laboratorio, esta es la creatinina sérica. La depuración de creatinina se calculó utilizando la fórmula de Cockcroft, pero no se documentó adecuadamente en la historia clínica. Este resultado cumple con el protocolo.

Medida correctiva:
Se agregó una nota explicativa a la historia clínica que explica el cálculo de la creatina.

Fecha de finalización: 09nov2023

Medida preventiva:

Se volvió a capacitar al personal del centro sobre la documentación de los datos de depuración de creatinina y el cálculo dentro de la historia clínica.

Fecha de finalización: 07nov2023

23) Se solicita al Patrocinador aclare si detectó por monitoreo. Si así fue, qué medidas correctivas/preventivas se tomaron. Adjunte documentación respaldatorio

Respuesta del patrocinador

23. Si bien la falta de detalles en relación con el cálculo de la depuración de creatinina para el participante 005/009 no se identificó específicamente durante el monitoreo, se le recordó al centro que debe documentar todos los procedimientos completados en cada visita en la carta de seguimiento del 15feb2023. Como indicó el IP anteriormente, se agregó una nota a la historia clínica en relación con el cálculo para respaldar el criterio de inclusión 15 C.

Medida correctiva:

Como indicó el IP anteriormente, se agregó una nota explicativa a la historia clínica que explica el cálculo de la creatina.

Fecha de finalización: 09nov2023

Medida preventiva:

Se le recordó al centro que documente todos los procedimientos completados en cada visita en la carta de seguimiento del 15feb2023.

Fecha de finalización: 15feb2023

26 dic 2023: Se informa cumplimiento de criterios de elegibilidad y se randomiza. Se asigna rama B.
23 ene 23: Se informa EAS Sepsis abdominal. No se registra fecha de inicio del EAS. Durante la inspección se aporta la documentación respaldatoria.
10 feb 2023: C2, día 1: Reconsiente. Se observa que no se realizó test de orina acorde a lo que solicita el protocolo. Se administra medicación vía oral y endovenosa.

24) Se solicita al IP aclare la observación.

Respuesta del IP
24. No se realizó una determinación completa en orina en la visita C2 debido a un error inadvertido.

Anterior y posteriormente, las determinaciones estuvieron dentro del rango esperado.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:
El personal del centro volverá a recibir capacitación sobre el registro de los procedimientos programados antes de que el paciente comience el tratamiento del estudio según el protocolo.
Fecha de finalización establecida: 30nov2023

25) Se solicita al Patrocinador aclare si hay alguna señal de alarma que informe este tipo de desvíos de laboratorio

Respuesta del patrocinador
25. La Gestión de Datos de Pfizer realiza una reconciliación entre los datos del eCRF de InForm de Pfizer y los datos del laboratorio central de forma continua. En caso de discrepancia entre los dos (p. ej., datos de laboratorio ingresados en el eCRF pero sin resultados del laboratorio central), se enviaría una consulta al centro para determinar si faltaban los datos o si no se realizó la prueba, como se hizo para la Visita del C2, Día 1, del participante 009. Como no se recopilaron datos de laboratorio, el centro eliminó los datos del eCRF. Además, los informes de páginas de CRF faltantes se ejecutan desde la base de datos InForm para indicar cuando falta la página de eCRF del laboratorio central,
lo cual también ocurrió en este caso después de que el centro eliminara los datos.

26) Se solicita al Patrocinador aclare si detectó por monitoreo. Si así fue, qué medidas correctivas/preventivas se tomaron. Adjunte documentación respaldatorio

26. Como resultado de las actividades anteriores, el hecho de que "no se obtuvieron muestras para pruebas de biomarcadores de proteínas" se informó como una desviación del protocolo, y el CRA analizó la desviación con el personal del centro, que acordó mantener un análisis más detallado para evitar la repetición del problema". Esto se documentó y envió al centro en una Carta de seguimiento del monitoreo con fecha del08ago2023 (adjunta).
Medida correctiva: no corresponde
Medida preventiva:

el CRA analizó la desviación con el centro para evitar su repetición y la documentó en una carta de seguimiento al centro.

Fecha de finalización: 08ago2023

24 feb 2023: C2, día 15: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación endovenosa.
13 abr 2023: C4, día 1: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación vía oral y endovenosa.
27 abr 2023: C4, día 15: se cumplen los procedimientos acorde al protocolo y se administra medicación endovenosa.
18 may 2023: se observa progresión de la enfermedad.
El **27 jun 23** se informa fallecimiento.
Registros clínicos versus FDC: Se observa que el cálculo de clearence no se registró en la HC y si se informa como calculado y elegible.

3) Participante 010:
27 dic 2022: Firma CI.
Se observa que el **10 ene 23** presenta EAS Migración de stent rectal.
El **18 ene 2023** la participante retira consentimiento debido a que no desea esperar 4 semanas posteriores a la cirugía para iniciar la selección en el estudio (**criterio de exclusión 21 "Cirugía mayor..."**)
Registros clínicos versus FDC: No se observaron discrepancias.

IV: Circuito del Producto en Investigación y comparador

	Documentos Esenciales - Producto en Investigación	SI/Obs/NC
42	Instrucciones para el manejo y almacenamiento del producto de investigación, si no se encuentran en el protocolo	SI
43	Instrucciones para el manejo y apertura del enmascaramiento, si no están en el protocolo	SI
44	Constancia de recepción del producto de	SI

	investigación por personal autorizado y notificación al patrocinador Fecha de recepción del primer envío: 27jul22	
45	Constancia de devolución al Patrocinador del producto de investigación	NC
46	Planilla de contabilidad del Producto de Investigación/comparador - Asignación prevista en el protocolo	SI
47	Prueba de extracción al azar coincidente con la planilla de contabilidad	NC
48	Etiqueta	SI
49	Verificar el circuito de distribución de los productos en función de: fechas de recepción/asignación/devolución/lotes/cantidades /fechas de vencimiento.	Obs
50	Planillas de control de temperatura de almacenamiento del producto de investigación	SI

Remitos de recepción del producto en investigación:
Se observa que en los envíos **1772157** y **1776098** se informa al Patrocinador que la medicación arribó en correctas condiciones (2º a 8ºC, pero para el sistema no. Para el sistema, la medicación tuvo desvío de temperatura en el transporte y se indica que se ponga en cuarentena.
En email se observa que los termómetros se calibraban correctamente pero en el sistema se configuraba para una temperatura de conservación errónea (8º a 30ºC). Se adjuntan copias al expediente electrónico.

27) Se solicita al Patrocinador aclare la observación. Adjunte documentación respaldatoria informando medidas correctivas/ preventivas aplicadas.

Respuesta del patrocinador
27. Para los envíos 1772157 y 1776098, el depósito de Fisher Buenos Aires seleccionó el monitor de temperatura desplegable incorrecto en el campo de "tipo de dispositivo" dentro del sistema de distribución al procesar los envíos. Esto fue solo un error de documentación y esta selección desplegable incorrecta no impulsó las condiciones bajo las cuales se envió y

monitoreó el material. No hubo una oscilación de temperatura; por lo tanto, el suministro clínico no estuvo en riesgo. No se requirió investigación ya que el material se envió con el monitor correcto y se mantuvo y monitoreó la temperatura adecuada durante todo el envío. Consulte los informes de Tiempo y Temperatura para los envíos 1772157 y 1776098. Fisher notificó al depósito de Buenos Aries sobre los errores y le solicitó mayor cuidado para garantizar que se seleccione la especificación correcta en el futuro. Desde entonces, este problema no se ha repetido en este estudio.
Consulte la notificación por correo electrónico adjunta con fecha del 13dic2022.

28) Se solicita al Patrocinador si esto ocurrió en los otros centros del estudio.

28. En Argentina, el tipo de dispositivo incorrecto seleccionado dentro del sistema de distribución ocurrió solo en el centro 1319, Instituto Médico Especializado Alexander Fleming, para 3 envíos en 2 fechas (28nov2022, 05dic2022). Consulte la lista proporcionada.

Medida correctiva: no corresponde

Medida preventiva:

Fisher notificó al depósito de Buenos Aries sobre los errores y le solicitó mayor cuidado de ahora en adelante para garantizar que se seleccione la especificación correcta en el futuro. Desde entonces, este problema no se ha repetido en este estudio.

Fecha de finalización: 13dic2022

Almacenamiento y registros de temperatura del producto en investigación:

La medicación se guardan en una sala con acceso restringido al personal de la misma, con aire acondicionado y en heladeras con termómetros de temperaturas máximas y mínimas.
No se observan excursiones en la temperaturas de conservación.

Etiqueta:

Según BPM.

Analizadas las respuestas al acta se procede a enumerar los Hallazgos de la inspección.

Hallazgos de la inspección:

1 - Utilización de Tubos para muestras de laboratorio que no son provistas por el Sponsor, incumplimiento de aporte logístico. (Disp. ANMAT 6677/10 Sección C. puntos 3.1, 3.3 y 3.4)

2 - Información errónea del patrocinador con respecto a criterios de uso de laboratorio local para elegibilidad de sujetos, en contraposición a lo que establece el protocolo en el punto 8.2.8: "**2 dic 2022:** se observa email de PPD donde se informa "la falta de kits de laboratorio no fue posible resolverlo, demorará más días". Además, informa que "no se puede utilizar los resultados del laboratorio local para confirmar la elegibilidad". Se cita el protocolo 8.2.8 "Evaluaciones de seguridad …". Se adjunta copia al expediente. (Disp. ANMAT 6677/10 Sección C. puntos 3.1, 3.3 y 3.4)

3 - Falta de archivo dedocumentos esenciales al momento de la inspección (decisión a la entidad regulatoria como se le solicitó el 15 mar 2023 a través de IF 2023-28729074- APN-DERM#ANMAT, aprobaciones de CEI del FCI v5/6/5 y aprobaciones de ANMAT) (Disp. ANMAT 6677/10 Sección C. puntos 12.1.1)

4 - Planilla de delegación de funciones incompleta (Disposición 6677/10 sección C punto 2.4).

5 –Falla en el archivo de informes de avance con relación a la notificación de EASa la Administración Nacional (Disp. ANMAT 6677/10 Sección C. puntos 12.3.1 (x))

6 - Participante 003: incorrecto registro en la evolución de la HC del 30 sept 22 del EAS muerte por progresión: no se aclara relación con el producto en investigación. (Disposición 6677/10 sección C puntos 9.1, 11.2)

7 - Participante 008: ausencia de registro: EAS hospitalización no se registra como EAS. (Disposición 6677/10 sección C puntos 9.1, 11.2)

8 - Participantes 08, 09 y 10: demora en notificación de EAS al patrocinador. (Disposición 6677/10 sección C puntos 9.1)

9 - Participante 007: falta de registro en la HC de la hora de inicio del proceso de toma de CI (Disposición 6677/10 Sección C puntos 5.2.6)

10 - Participante 012: falla en el registro de la HC de quien llevo a cabo el proceso y firma de CI: discrepancia entre quien firma el CI y quien evoluciona en la HC (Disposición 6677/10 Sección C puntos 5.2.6,11.3).

11 - HC diferentes para uso eninvestigación clínica y las utilizadas en la Institución. (Disposición 6677/10 Sección C punto 11.3)

12 - Participante 002: incorrecta inclusión del participante en el estudio (incorrecta valoración de criterio de inclusión 11) (Disposición 6677/10 Sección C punto 2.5).

13 - Detección tardía de la incorrecta inclusión de sujeto 002, mayor a cuatro meses (Disposición 6677/10 Sección C punto 13.5 (n)).

14 - Participantes 002 y 005/009: utilización de unidades diferentes en el informe de laboratoriode las que establece el protocolo (Disposición 6677/10 Sección C punto 11.2)

15 - Participante 005/009: Incompleto registro del criterio de inclusión 15 C (Clearence de Creatinina) (Disposición 6677/10 Sección C punto 11.2)

16 - Participante 005/009: incorrecto monitoreo del criterio de elegibilidad 15C (Disposición 6677/10 Sección C punto 13.5 (n)).

17 - Participante 005/009: falta de realización de procedimientos (test de orina) según protocolo en C2D1. (Disposición 6677/10 Sección C punto 2.5).

18 - Participante 005/009: demora en la detección por monitoreo de la falta de realización de procedimientos de protocolo en C2D1 (más de 8 meses) (Disposición 6677/10 Sección C punto 13.5 (n))

19 - Envíos 1772157 y 1776098: incorrecta configuración de los termómetros que garantizan la temperatura de conservación del PI desde depósito al centro de investigación (Disposición 6677/10 Sección C punto 8.3.1)

Resultado de la inspección:

Indicación de Acción Oficial (IAO) numeral 12.2. Sección D, Disposición ANMAT 6677/10 al Dr. O´Connor en su carácter de IP y al Patrocinador PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA con las siguientes acciones preventivas :

1) Se establece el **compromiso de Intensificación de Vigilancia** para el **presente ensayo clínico** con requerimiento de presentación de los informes periódicos del estudio con una **frecuencia trimestral.**

2) **A PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA en su caracter de Patrocinador**:

- Declaración Jurada estableciendo que no se utilizarán los datos del Participante 002 en la evaluación de eficacia.

El envío de la documentación solicitada deberá hacerse en un plazo de 30 días hábiles desde la notificación del presente expediente a través de la generación de un Expediente Electrónico caratulado "Comunicación a DERM" y destinarlo a "Servicio de Inspecciones del Departamento de Ensayos Clínicos de la DERM". (Documentación respaldatoria en archivo de texto guardado **como PDF –que no sea imagen escaneada-)**

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico firma conjunta

Número:

Referencia: O´Connor - ITF

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Comunicaciones sobre Ensayos Farmacología Clinica

Número:

Referencia: Nota con la comunicación correspondiente

Tipo de comunicación

Tipo de comunicación: Otras comunicaciones
Detalle cuál: Servicio de Inspecciones del Departamento de Ensayos Clínicos de la DERM - Respuesta a IF-2024-86075039-APN-DERM#ANMAT

Observaciones

Buenos Aires, 24 de septiembre de 2024 Servicio de Inspecciones del Departamento de Ensayos Clínicos de la DERM PFIZER S.R.L. se dirige a esta administración, con el fin de presentar las respuestas correspondientes al IF-2024-86075039-APN-DERM#ANMAT. Encuentre adjunto el documento de respuestas. Atentamente,

Docusign Envelope ID: FEC98F51-7FAD-494B-9C60-93CCAF3BA986

Dr. Juan Manuel O'Connor
Instituto Médico Especializado Alexander Fleming, Cramer 1180
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1426 Argentina

24 de septiembre de 2024

Dr. Manuel Rey Funes, Dr. Hernán Korin
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ref.: Respuesta a
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)
Referencia de inspección: EX-2023-111318103-APN-DERM#ANMAT
Fechas de inspección: 04, 09, 11, 18, 25 oct; 01 nov 2023

Estimados inspectores Dr. Manuel Rey Funes y Dr. Hernán Korin:

Se adjuntan las respuestas de Pfizer y del Instituto Médico Especializado Alexander Fleming al informe de inspección de la ANMAT recibido el 14 de agosto de 2024, donde se describen las observaciones durante una inspección de rutina del estudio C4221015.

Nos gustaría reiterar el compromiso de Pfizer y del centro con respecto a la realización de ensayos clínicos de conformidad con las GCP, a fin de garantizar la seguridad del paciente y la confiabilidad de los datos.

No duden en comunicarse conmigo si tienen alguna pregunta o inquietud, o si necesitan información adicional.

Atentamente, en nombre y representación de Pfizer Inc,

DocuSigned by:
Maria Cecilia Lezcano
E097AF8273B74FB...

Maria Cecilia Lezcano
Directora Tecnica - Directora de Asuntos Regulatorios Pfizer Región Argentina

DR. JUAN MANUEL O'CONNOR
ONCOLOGIA CLINICA
M.N. 102.684

Dr. Juan Manuel O'Connor
Investigador principal

Docusign Envelope ID: FEC98F51-7FAD-494B-9C60-93CCAF3BA986

Indicación para acción oficial (OAI) número 12.2. Sección D, Disposición 6677/10 de la ANMAT para el Dr. O'Connor en su calidad de investigador principal y para el patrocinador, PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA, con las siguientes medidas preventivas:

1) El compromiso de intensificar el monitoreo para este ensayo clínico se establece con el requisito de presentar informes periódicos del estudio trimestralmente.

Respuesta

El investigador principal y el patrocinador aceptan presentar los informes periódicos del estudio C4221015 a la ANMAT para este centro (centro n.° 1319 del Dr. O'Connor) trimestralmente hasta el cierre del centro. Informe anual presentado el 19sep2024 bajo el expediente EX-2024-102235993- -APN-DERM#ANMAT.

2) PARA PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA en su calidad de patrocinador:

- *Declaración jurada que indique que los datos del participante 002 no se utilizarán en la evaluación de eficacia.*

Respuesta

El patrocinador debe realizar los análisis de los criterios de valoración de eficacia para la parte de la fase 3 del estudio en función del conjunto de análisis completo (FAS), como se describe en la Sección 9.1.1 Estimandos y en la Sección 9.3 Conjuntos de análisis del protocolo del estudio. El FAS se define como "participantes en la parte de la fase 3 y la cohorte 3, el FAS incluye a todos los participantes aleatorizados en la parte de la fase 3 y la cohorte 3 del estudio, respectivamente. Se analizará a los participantes de acuerdo con el tratamiento del estudio asignado en la aleatorización".

El uso del FAS está alineado con el principio de intención de tratar preferido por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) (Guía para el formato y el contenido de las secciones clínicas y estadísticas de una solicitud) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (pauta E9 del Consejo Internacional de Armonización [ICH]) a fin de proporcionar comparaciones imparciales entre los grupos de tratamiento.

Según se indica en la pauta E9 del ICH, "la conservación de la aleatorización inicial en el análisis es importante para prevenir el sesgo y proporcionar una base segura para las pruebas estadísticas". Además, en muchos ensayos, el uso del FAS "proporciona una estrategia conservadora y estimaciones de los efectos del tratamiento que tienen más probabilidades de reflejar los observados en la práctica posterior".

Como consecuencia, no se excluirá a ningún participante de la población de análisis de manera independiente debido al cumplimiento del protocolo del estudio desde todos los puntos de vista (criterios de inclusión y exclusión, cumplimiento con el fármaco, visitas y exámenes realizados).

Sin embargo, todas las desviaciones importantes del protocolo del estudio se registrarán en el reporte de estudio clínico.

DocuSigned by:
María Cecilia Lezcano
E097AF8273B74FB...

Dr. JUAN MANUEL O'CONNOR
ONCOLOGIA CLINICA
M.N. 102.684

DocuSign

Certificate Of Completion

Envelope Id: FEC98F517FAD494B9C6093CCAF3BA986
Status: Completed
Subject: Complete with Docusign: C4221015_09232024_130745.pdf
Source Envelope:
Document Pages: 2
Signatures: 2
Certificate Pages: 4
Initials: 0
AutoNav: Enabled
EnvelopeId Stamping: Enabled
Time Zone: (UTC-07:00) Mountain Time (US & Canada)

Envelope Originator:
Maria Soledad Feijoo
66 Hudson Boulevard East
New York, NY 10001
[redacted]
IP Address: 148.168.40.5

Record Tracking

Status: Original
9/23/2024 12:34:30 PM
Holder: Maria Soledad Feijoo
[redacted]
Location: DocuSign

Signer Events	Signature	Timestamp
Maria Cecilia Lezcano [redacted] DIRECTORA TECNICA - APODERADA LEGAL PFIZER SRL Security Level: Email, Account Authentication (None)	DocuSigned by: Maria Cecilia Lezcano E097AF8273B74FB... Signature Adoption: Pre-selected Style Using IP Address: 148.168.96.5	Sent: 9/23/2024 12:35:14 PM Viewed: 9/23/2024 12:39:49 PM Signed: 9/23/2024 12:39:56 PM

Electronic Record and Signature Disclosure:
Accepted: 11/16/2021 6:27:38 AM
ID: cf132f7a-eded-4b3d-a775-f236c4b6b048

In Person Signer Events	Signature	Timestamp

Editor Delivery Events	Status	Timestamp

Agent Delivery Events	Status	Timestamp

Intermediary Delivery Events	Status	Timestamp

Certified Delivery Events	Status	Timestamp

Carbon Copy Events	Status	Timestamp

Witness Events	Signature	Timestamp

Notary Events	Signature	Timestamp

Envelope Summary Events	Status	Timestamps
Envelope Sent	Hashed/Encrypted	9/23/2024 12:35:14 PM
Certified Delivered	Security Checked	9/23/2024 12:39:49 PM
Signing Complete	Security Checked	9/23/2024 12:39:56 PM
Completed	Security Checked	9/23/2024 12:39:56 PM

Payment Events	Status	Timestamps

Electronic Record and Signature Disclosure

Pfizer Inc. - Electronic Record and Signature Disclosure

Pfizer Colleagues:

- Please do NOT check the "I agree to use electronic records and signatures box UNTIL you have read Pfizer's Electronic Record Policy.
- Please select from the links below to view the relevant Pfizer Electronic Record Policy.

- Mexico Colleagues: Pfizer - Electronic Record and Signature Disclosure_Mexico_Spanish_12082020
- All Other Colleagues: Pfizer - Electronic Record and Signature Disclosure 10.1.19

External/Non-Pfizer Signers:

- Do NOT check the "I agree to use electronic records and signatures" box UNTIL you have read Pfizer's Electronic Record Policy found below.

Pfizer Inc. - Electronic Record and Signature Disclosure

Via your internet browser, you will be able to complete, review, and even print documents you will electronically sign using only your web browser via the link sent to you in your e-mail. You only need a computer with internet access to use the electronic process. If you have trouble with this process, please contact your HR Coordinator for assistance.

Before Pfizer, Inc. ("Pfizer") can accept your electronic signature for personnel documents and agreements related to your employment or prospective employment, you should be aware of the following information and must affirmatively agree to the following:

1. If you proceed, you are agreeing to complete this process electronically.

2. Your responses to all questions throughout the electronic process will be recorded and made part of your electronically signed documents and employment record.

3. You have the option to complete this process using the traditional paper and signature process. You must contact your HR Coordinator, if you wish to sign your documents and agreements in ink. Please note, if you elect to utilize the traditional paper and signature process, it will slow the speed at which we can complete certain steps in the employment or prospective employment process because we will need first to send the required notices or disclosures to you in paper format, and then wait until we receive back from you your acknowledgment of your receipt of such paper notices of disclosures.

4. To use this process, you will use the secure link sent to you via your e-mail and the uniquely assigned password. You must keep this login information confidential as it can be used to electronically sign additional documents.

5. You acknowledge it is a violation of Pfizer policy to execute a document with an electronic signature of someone other than yourself, which could result in discipline or non-hire.

6. You can review and print the documents you signed electronically at any time by going to your worker documents in Workday. To do so, type "worker documents" in the Workday search bar and select "Maintain My Worker Documents."

7. You have the right to request a paper copy of any documents you signed electronically.

8. You will be provided with an electronic copy of all signed documents via your e-mail.

By clicking on the "I agree to use electronic records and signatures." box, you acknowledge and agree to all of the following:

- I have read and understood the foregoing;
- I agree to proceed with using my electronic signature to sign personnel related documents and agreements and realize that the personnel-related documents and agreements that I may be asked to sign can affect substantial personal rights;
- I agree that my electronic signature is the equivalent of a manual signature in signifying my acceptance and agreement to a document or agreement, and that Pfizer may rely on my electronic signature as such in connection with any and all documents and agreements I electronically sign;
- I agree that my electronic signature in this process will consist of my typed name and my adopted DocuSign signature, which Pfizer will accept as my electronic signature.
- I acknowledge and agree that I will utilize my Pfizer assigned email to complete the electronic signature process and will notify my HR Coordinator if my Pfizer assigned email should change;

- I have the necessary hardware/software to complete the process;
- I acknowledge that Pfizer will process personal information in accordance with Pfizer's Privacy Policy which can be found at https://www.pfizer.com/Privacy .
- I acknowledge and agree that it is my obligation to immediately advise Pfizer in the event that I withdraw my consent to use electronic means to sign personnel documents and agreements (if applicable) by sending an email with my withdrawal request to the Pfizer HR Service Center, 866-476-8723 , pfizerhrservicecenter@pfizer.com ;
- I agree that in the event I withdraw my consent, any documents or agreements I electronically signed prior to Pfizer receiving notification of my withdrawal will be considered validly executed and the withdrawal of my consent does not apply retroactively;
- I acknowledge and agree that in the event that any person known to me (whether it be a family member, member of my household, or otherwise) misappropriates any of the security devices connected with my Pfizer login/email/electronic signature account and such misappropriation could not reasonably be detected by Pfizer, Pfizer shall have the right to treat all resulting electronic signatures as though they were affixed by the person whose name is typed below;

- I acknowledge and agree that the individual completing this Electronic Record and Signature Disclosure is the individual whose name appears on the email account associated with this Consent and whose name is typed below.

If you understand, accept and agree to the policies, terms and conditions set out above, then click on the “I agree to use electronic records and signatures.” box to proceed to the next section of the personnel documents and agreements process. By clicking on the “I agree to use electronic records and signatures.” box you understand that your agreement will be recorded as your electronic signature and will be relied upon by Pfizer to the same extent as if you had signed this consent in ink. If you do not understand or accept or agree to the policies, terms and conditions set out above, then select “Other Actions” and then “Decline to Sign” and contact your HR Coordinator to complete documents in ink.

4848-0184-5410, v. 1

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Presentación ciudadana

Número:

Referencia: Adjunto con la información correspondiente

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Informe firma conjunta

Número:

Referencia: O´Connor - Toma de Conocimiento Respuesta a IAO EX-2024-103989580--APN-DERM#ANMAT

Se remiten los presentes actuados a fin de notificarle a PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA que esta Dirección ha tomado conocimiento de lo adjuntado en el presente Expediente EX-2024-103989580--APN-DERM#ANMAT: Respuesta a la Indicación de Acción Oficial (IAO)– Informe Técnico Final de fecha 14ago24- Disposición aprobatoria del estudio DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS – “ESTUDIO DE FASE III, ABIERTO, MULTICENTRICO Y ALEATORIZADO DE ENCORAFENIB MAS CETUXIMAB CON O SIN QUIMIOTERAPIA, DE PRIMERA LINEA, COMPARADO CON EL TRATAMIENTO ESTANDAR CON UNA FASE INICIAL DE SEGURIDAD DE ENCORAFENIB Y CETUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PARTICIPANTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN BRAF V600E, Protocolo C4221015”.

La respuesta dada por el patrocinador se considera aceptable.

Esta Dirección se reserva el derecho de reexaminar la información que antecede cuando la ANMAT u otra circunstancia así lo determinen.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Providencia

Número:

Referencia: Pase electrónico de EX-2023-111318103- -APN-DERM#ANMAT

Motivo:

Se realiza pase del presente expediente **EX-2023-111318103- -APN-DERM#ANMAT** que contiene los documentos relacionados a la inspección de buenas prácticas clínicas del estudio aprobado por DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS, cuyos datos se encuentran en la carátula.

Se fusionaron a este expediente los siguientes expedientes listados a continuación:

EX-2023-79963145- -APN-DERM#ANMAT: Contiene Actualización de la comunicación sobre suspensión de reclutamiento en el centro 1319, mediante informe de desvío notificado el día 09-Mar-2023 bajo el expediente: EX-2023-25781183- -APN-DERM#ANMAT.

EX-2023-112625534- -APN-DERM#ANMAT: Contiene la documentación solicitada de preparación de la inspección.

EX-2023-132317708- -APN-DERM#ANMAT: Contiene la solicitud de prórroga a las Respuestas al Acta de Inspección.

EX-2023-143047117- -APN-DERM#ANMAT: Contiene la documentación de la respuesta del patrocinante e investigador principal al acta de inspección.

EX-2024-103989580- -APN-DERM#ANMAT: Contiene las Respuestas a la IAO correspondiente al ITF IF-2024-86075039-APN-DERM#ANMAT.

Ya notificados el IP y patrocinador del Informe técnico final IF-2024-86075039-APN-DERM#ANMAT, y Posterior Toma de Conocimiento a la IAO, IF-2024-130848445-APN-DERM#ANMAT, se sugiere su pase a guarda temporal.

Destinatario: Ruth Kataife Fanny

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Informe firma conjunta

Número:

Referencia: Pase a guarda temporal inspecciones EX-2023-111318103- -APN-DERM#ANMAT

Se realiza pase del presente expediente EX-2023-111318103- -APN-DERM#ANMAT que contiene los documentos relacionados a la inspección de buenas prácticas clínicas del estudio aprobado por DI-2021-8644-APN-ANMAT#MS, cuyos datos se encuentran en la carátula.

EX-2023-79963145- -APN-DERM#ANMAT: Contiene Actualización de la comunicación sobre suspensión de reclutamiento en el centro 1319, mediante informe de desvío notificado el día 09-Mar-2023 bajo el expediente: EX-2023-25781183- -APN-DERM#ANMAT.(este último ex en guarda temporal ya)

EX-2023-112625534- -APN-DERM#ANMAT: Contiene la documentación solicitada de preparación de la inspección.

EX-2023-132317708- -APN-DERM#ANMAT: Contiene la solicitud de prórroga a las Respuestas al Acta de Inspección.

EX-2023-143047117- -APN-DERM#ANMAT: Contiene la documentación de la respuesta del patrocinante e investigador principal al acta de inspección.

EX-2024-103989580- -APN-DERM#ANMAT: Contiene las Respuestas a la IAO correspondiente al ITF IF-2024-86075039-APN-DERM#ANMAT a orden 12

Ya notificados a orden 13 y 14 el IP y patrocinador del Informe técnico final IF-2024-86075039-APN-DERM#ANMAT, y posterior Toma de Conocimiento a la IAO, IF-2024-130848445-APN-DERM#ANMAT, se solicita su pase a guarda temporal.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Providencia

Número:

Referencia: Carátula Tram.Conj. de EX-2023-111318103- -APN-DERM#ANMAT

Motivo: Desvinculación en Tramitación Conjunta

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Providencia

Número:

Referencia: Pase electrónico de EX-2023-111318103- -APN-DERM#ANMAT

Motivo: Archívese

Destinatario: DGAGN#MI

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Informe firma conjunta

Número:

Referencia: Informe Técnico Final

Informe Técnico Final

Información Estudio y de la Inspección	
Título del estudio	ENSAYO DE FASE 3, ALEATORIZADO, A DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE UNA VACUNA DE SUBUNIDAD PREFUSIÓN F CONTRA EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITIAL (VRS) EN INFANTES NACIDOS DE MUJERES VACUNADAS DURANTE EL EMBARAZO.
Nº Disposición autorizante	DI-2020- 7240- APN-ANMAT#MS
Nº expediente original	1-0047-0002-000650-20-8
Nº expediente que motivó la inspección/N° de Orden de Insp	EX-2021-78001795--APN-DERM#ANMAT 2021/706-INAME-153

Inspector	Dr. Ciranna, Dr. Kawata y Dr. Rey Funes
Representantes del centro	Dr. Clemente Fernando Miguel Aguilar
Representantes del patrocinador	Carolina Frisone
Fecha de Inspección	Del 31 de agosto al 02 de septiembre de 2021

Información del Patrocinador	
Nombre o razón social	PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA
Dirección	Carlos Berg, 3669, C.A.B.A.
Teléfono/Fax	47887000
Nombre del representante o apoderado del patrocinador	Carolina Frisone
Correo electrónico	[redacted]

Información del Investigador y del Centro de Investigación	
Nombre del investigador	Dr. Clemente Fernando Miguel Aguilar
Nombre del centro	Hospital Italiano de Rosario
Dirección del centro	Virasoro 1249, Rosario, Santa Fe, Argentina

Teléfono/Fax	+ [redacted]
Correo electrónico	[redacted]
Nombre del CEI	Comité de Ética Independiente Consultorios Integrados
Dirección del CEI	Italia 424, Rosario, Santa Fe, Argentina

I. Documentos Esenciales:

	Documentos Esenciales del Estudio	SI/Obs/NC
1	Copia del Régimen BPC-EFC de ANMAT (Disposición 6677/10)	SI
2	Versión vigente de la Declaración de Helsinki	OBS
3	Monografía del producto en investigación previa al inicio *y sus actualizaciones.*	SI
4	Copia de la disposición ANMAT de autorización del estudio **Disposición ANMAT N°DI-2020-7240-APN-ANMAT# MSYDS Fecha 24 sept 2020**	SI
5	Autorización de ANMAT del centro de investigación **Fecha 24 nov 2020**	SI
6	*Modelo de Protocolo y Enmiendas* al protocolo aprobados por CEI y por ANMAT	SI
7	*Modelo de Consentimiento Informado y Enmiendas* al Consentimiento informado aprobados por CEI y por ANMAT	SI
8	Copia en blanco de los Formularios de Datos Clínicos y sus actualizaciones, si hubo cambio	SI

9	*Modelo de Avisos de reclutamiento* aprobado por el CEI, si los hubiera y sus actualizaciones	NC
10	Carta de autorización de la autoridad del centro	SI
11	Carta de autorización de la autoridad del centro para la revisión del estudio por un CEI externo, si corresponde	SI
12	*Notas de aprobación del CEI* del estudio (indicando los documentos aprobados: protocolo / Enmienda y versión, consentimiento informado/Enmienda y versión, de avisos de reclutamiento y de otros documentos, si corresponde (cuadro adjunto n°1 y 2)	SI
13	Lista fechada de miembros y cargos del CEI	SI
14	*Notas de aprobación de ANMAT* de las enmiendas al protocolo y/o consentimiento informado (cuadro adjunto n°1 y 2)	SI
15	Constancia de comunicación a ANMAT de avisos de reclutamiento	NC

Cuadro adjunto n°1 Listado de aprobaciones del estudio y sus enmiendas

Documento	Versión	fecha	Aprobación del CEI (Fecha)	Aprobación ANMAT (Fecha)
Protocolo	PA3	26 ago 2020	08 feb 2021	03 feb 2021

Cuadro nº2 Lista de aprobaciones de Consentimientos Informados y enmiendas al FCI

Versión	Fecha	Aprobación del CEI (Fecha)	Aprobación ANMAT (fecha)

ICD_IP24 Meses duración AR V2.0	05 oct 2020	22 oct 2020	24 nov 2020
ICD_IP 12 Meses duración AR V5	03 jun 2021	22 jun 2021	25 jun 2021
ICD_IP 24 Meses duración AR V5	03 jun 2021	22 jun 2021	25 jun 2021

	Documentos Esenciales - Monitoreo	SI/Obs/NC
16	Plan de monitoreo del Centro	OBS
17	Informe de visita de monitoreo de inicio (cuadro adjunto n°3)	SI
18	Planilla de visitas de monitoreo (cuadro adjunto n°3)	SI
19	Informes de visitas de monitoreo	SI
20	Informe visita de monitoreo de cierre, si corresponde	NC

Cuadro nº3 de visitas de monitoreo:

Visita de Iniciación del estudio fecha	Visita de cierre	Cantidad de Visitas
30 mar 2021	NC	5

	Documentos Esenciales - Investigador y Equipo	SI/Obs/NC

21	Carta de compromiso del investigador y su equipo a cumplir con el protocolo, la Declaración de Helsinki y el Régimen de BPC-EFC de ANMAT	Obs
22	Planilla de delegación de funciones del Investigador Principal a su equipo	Obs
23	Currículum vitae del investigador y su equipo	Si
24	Aptitud de los colaboradores documentada en sus Curriculum Vitae	Obs
25	Constancia de entrenamiento en el estudio al investigador y su equipo	Si

	Documentos Esenciales - Laboratorio - Instrumentos médicos	SI/Obs/NC
26	Lista de valores normales de laboratorio a utilizar en el estudio. Laboratorio local ☐ X Laboratorio central ☐	SI
27	Copia de certificados de acreditación de calidad del laboratorio y/o control de calidad de las determinaciones del estudio (vigente). Laboratorio local ☐ X Laboratorio central☐	SI
28	Currículum vitae del responsable del laboratorio	SI
29	Instrucciones para la obtención y envío de muestras, si corresponde.	SI
30	Constancia de las calibraciones de instrumentos de medición de parámetros del estudio.	SI

	Documentos Esenciales - Seguridad	SI/Obs/NC

31	Formularios de Eventos adversos serios (EASs) ocurridos en el centro durante el estudio (cuadro adjunto n°4)	Obs
32	Notificaciones al Patrocinador de los Eventos adversos serios ocurridos en el centro durante el estudio (cuadro adjunto n°4)	Obs
33	Notificaciones al CEI de los Eventos adversos serios ocurridos en el centro durante el estudio (cuadro adjunto n°4)	SI
34	Notificaciones del patrocinador de las RAMSIs ocurridas en otros centros	SI
35	Notificaciones al CEI de las RAMSIs ocurridas en otros centros	SI
36	Otras notificaciones de seguridad	SI
37	Informes periódicos presentados al CEI y ANMAT	SI
38	Informe Final presentados al CEI y ANMAT, si corresponde	NC

Cuadro nº 4 de seguridad:

Ocurrencia de EAS en el centro SI X NO

Número de Participante	EAS/RAMSI Evento	fecha de evento/notificación al Investigador	Informe y fecha al patrocinador	Informe y fecha al CEI	Informe al ANMAT Avance/email
018	Comunicación interauricular pequeña	15 Jul 2021/ 15 Jul 2021	16-Jul-21	16 jul 2021	18 ago 2021
025	Enfermedad cardiaca congénita	09 jun 2021/ 22 jul 2021	23 jul 2021	23 jul 2021	18 ago 2021

041	Bebe prematuro, Bebe con bajo peso al nacimiento	10 jun 2021/ 10 jun 2021	11 jun 2021	10 jun 2021	18 ago2021
041	Desprendimiento de placenta normoinserta	10 jun 2021/10 jun 2021	11 jun 2021	10 jun 2021	18 ago 2021
041	Infección congenita por citomegalovirus	11 jun 2021/15 jun 2021	15 jun 2021	15 jun 2021	18 ago 2021
031	Síndrome de distrés respiratorio neonatal	16 jun 2021/16 jun 2021	17 jun 2021	17 jun 2021	18 ago 2021
009	Soplo Sistólico	02 jul 2021/02 jul 2021	07 jul 2021	07 jul 2021	18 ago 2021
027	Prematurez y Dificultad respiratoria	20 may 2021/22 jun 2021	07 jul 2021	07 jul 2021	18 ago 2021

I. Documentos Esenciales:

Se realizan las siguientes observaciones:

Se observa **nota al CEI** con fecha del **19 mar 21** del Dr. Clemente Fernando Miguel Aguilar autorizando al Dr. Mario Alejandro Aguilar para que ejerza temporalmente las funciones de IP e inicie el estudio hasta que el Dr. Clemente Aguilar se recupere de su estado de salud.

Se observa que no se encuentra archivada una nota explicativa del Patrocinador con respecto al interinato en la conducción del estudio del Dr. Mario Aguilar en reemplazo del Dr. Clemente Aguilar

1) Se solicita al Patrocinador adjunte documentación que permita establecer que el Patrocinador acepta al Dr. Mario Aguilar como nuevo IP interino en lugar del Dr. Clemente Aguilar

El Patrocinador responde: El auxiliar de investigación clínica (CRA) no inició un cambio en el investigador principal (IP) cuando se le notificó la extensión de la licencia que afectó su función en el estudio. Tenga en cuenta que la aprobación del patrocinador del Dr. Mario Aguilar como patrocinador es aceptable y está en progreso. El Dr. Mario Aguilar está familiarizado

con el estudio y se desempeñaba como coinvestigador antes de asumir la función de IP.

Pfizer notificó a la ANMAT sobre el cambio de IP el 10/sep/2021. Pfizer se encuentra en proceso de revisar la documentación regulatoria para reflejar el nuevo IP. Pfizer informará a la ANMAT en caso de que se realicen cambios adicionales en las asignaciones futuras del IP.

Se observa que no consta en los archivos del estudio una notificación de esta situación arriba descripta a la A.N.M.A.T.

2) Se solicita al Patrocinador aclare motivo de la falta de notificación a la Administración de la designación de un IP interino.

El Patrocinador responde: El CRA no notificó a Pfizer la necesidad de iniciar un cambio de IP cuando se le notificó la extensión de la licencia que afectó la función del IP en el estudio. Por lo tanto, el patrocinador no pudo notificar a la Administración.

Secuencia general de eventos:

El coinvestigador, el Dr. Mario Aguilar, notificó al CRA durante la visita de monitoreo inicial (28/abr/2021) que el IP, el Dr. Clemente Aguilar, estaba de licencia médica. El coinvestigador, el Dr. Mario Aguilar, asumió el rol auxiliar del IP durante la licencia médica.

Durante la primera visita de monitoreo provisional (IMV) realizada el 13 de mayo de 2021, se informó al CRA que el IP, el Dr. Clemente Aguilar, estaba ausente debido a una licencia médica extendida. El coinvestigador, el Dr. Mario Aguilar, continuó cubriendo como auxiliar principal del investigador principal.

En la segunda IMV realizada el 11/jun/2021, el coinvestigador, el Dr. Mario Aguilar, informó al CRA que el investigador principal, el Dr. Clemente Aguilar, continuaba con la licencia médica, y el coinvestigador, el Dr. Mario Aguilar, actuará como investigador principal representativo del estudio tras el regreso del Dr. Clemente Aguilar. El CRA no recibió una fecha de regreso para el IP.

Durante la tercera IMV realizada el 06/jul/2021, se informó al CRA que el investigador principal, el Dr. Clemente Aguilar, aún estaba de licencia médica extendida y el personal del centro solicitó un cambio de IP. El CRA elevó esta solicitud del centro para su aprobación por parte del patrocinador.

En la cuarta IMV realizada el 03-04/ago/2021, el IP, el Dr. Clemente Aguilar, permanecía en licencia médica extendida y el coinvestigador, el Dr. Mario Aguilar, desempeñaba las responsabilidades del IP. El CRA confirmó que se actualizó el registro de delegación de responsabilidades del estudio del centro, donde se registró que el Dr. Mario Aguilar asumía las actividades del investigador principal.

Se observa nota del **4 jun 2021** donde el Patrocinador notifica a la ANMAT el cierre del reclutamiento por realización de nuevo CI.

Se observa **nota al CEI** del **31 may 2021** donde se notifica el cierre del reclutamiento.

Se observa **nota al CEI** del **02 jul 2021** donde se notifica la reapertura del reclutamiento.

Se observa **nota al CEI** del **24 ago 2021** donde se notifica el nuevo cierre del reclutamiento solicitado por la A.N.M.A.T**.**

Se observa **nota al CEI** fechada el **23 ago 2021** donde se informa que la **coordinadora Aldana Lipari** se sintió “intimidada, acosada y hostigada” por la **monitora del estudio Noelia Marina Pérez,** describiéndose esta situación como “preocupante y alarmante”. Se adjunta copia fiel al expediente.

3) Se solicita al IP y al Patrocinador aclaren si esta situación afectó el normal desarrollo del estudio.

El IP responde: Se determinó que la situación descrita por la coordinadora del estudio (SC) Aldana Lipari no afectó el desarrollo normal del estudio. El personal del estudio del centro proporcionó apoyo a la SC después de que se nos informara el problema.

Se notificó al Comité de Ética Independiente sobre el evento el 23/ago/2021.

El Patrocinador responde: El centro no elevó este asunto a Pfizer antes de esta inspección de la ANMAT. Pfizer está de acuerdo con la evaluación del IP de que no afectó el desarrollo normal del estudio. El estudio parece haberse realizado de la misma manera o de manera similar a otros centros que participan en este estudio clínico.

4) Se solicita al Patrocinador aclare si se tomaron medidas correctivas/preventivas. Adjunte documentación respaldatoria.

El Patrocinador responde: Se notificó al personal del estudio de Pfizer de la situación el 07/sep/2021. Pfizer investigó aún más el incidente para identificar si se informó a los integrantes del equipo del estudio con relación con el centro [Pfizer o la Organización de Investigación Clínica (CRO)] acerca de las dificultades que el centro estaba teniendo con el CRA.

Ni Pfizer ni los integrantes del equipo del estudio de la CRO estaban al tanto de las dificultades y los desafíos expresados por la coordinadora del estudio en el centro 1194 ni en ningún otro centro de Argentina.

Un asociado del centro de excelencia (SEP) de Pfizer realizó una visita de supervisión remota el 16-19/ago/2021.

No se mencionaron problemas relacionados con el CRA y la coordinadora del estudio al SEP durante la visita.

La causa raíz parece ser una mala comunicación entre el centro y la CRO/el patrocinador y una falta de conocimiento del centro sobre las vías de escalamiento con respecto a cualquier problema con el CRA.

No hay documentación de respaldo adicional para adjuntar.

Debido a motivos no relacionados, la CRA del estudio anterior, renunció a ICON el 03/sep/2021. Se ha asignado un nuevo CRA al centro. Pfizer revisó el CV del CRA recientemente asignado y confirmó que tiene la experiencia y las calificaciones adecuadas. Además, Pfizer y el personal del estudio con relación con el centro de la CRO fueron informados de la situación.

Se observa que no se encuentra archivada la última versión actualizada de la **Declaración de Helsinki** correspondiente a la actualización de “Fotaleza 2013”. Durante la inspección se aporta el documento actualizado.

Se observa que no se encuentra archivado el **Plan de Monitoreo** que aplica en el estudio. Durante la inspección se aportan los planes **Versión 3.0 del 15 oct 2020** y **Versión 4.0 del 28 may 2021** que aplican en el centro.

Se observa que no firmaron la **Carta de compromiso del investigador y su equipo a cumplir con el protocolo, la Declaración de**

Helsinki y el Régimen de BPC-EFC de ANMAT la enf. Bertone, Bq. Grossi y Bq. Di Liscia.

Se observa que en la **Planilla de Delegación de Funciones** no consta la designación de Dr. Mario Aguilar como IP interino hasta la reincorporación al estudio del IP Dr. Clemente Aguilar. Se adjunta copia fiel al expediente.

Se observan que no se encuentran archivadas las copias de las **matrículas profesionales** de Bertone, Grossi y Di Liscia

Se observa que el equipo de investigación realizó entrenamiento en las **normativas nacionales vigentes de BPC** impartido por el CEI CIR. Durante la inspección se solicitó el material didáctico utilizado/programa detallado sin ser presentado para su valoración.

5) Se solicita al IP adjunte el material didáctico utilizado para el entrenamiento en las normativas nacionales vigentes de BPC impartido por el CEI CIR.

El IP responde: se adjunta el material de capacitación sobre GCP proporcionado por el Comité de Ética Institucional (CEI) con el nombre de GCP del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA) (Partes 01, 02 y 03)

EAS.

General:

6) Se solicita al IP aclare cómo es el proceso de comunicación entre el equipo de investigación, registro, reporte al Patrocinante, reporte al CEI y notificación a la A.N.M.A.T. de los EAS.

El IP responde: Al momento de identificar un evento adverso serio (EAS), primero se registra en los antecedentes médicos del paciente, donde se detallan el nombre del evento, la descripción, la fecha de inicio, la fecha de finalización, la evaluación, la gravedad y la relación con el medicamento del estudio. Luego, se completa el formulario de EAS del patrocinador y se envía por correo. El formulario de informe de caso (CRF) se completa y comunica al CEI (Comité de Ética) en menos de 48 horas. En el caso de que el EAS no esté relacionado con el fármaco del estudio, el evento se informa al CEI en los informes de progreso semestrales. A la ANMAT, se informa cuando se completa un formulario (EFCA.5) que el patrocinador envía cada 6 meses.

Se observa que no se registra en la HC del Participante Infante **031** la valoración del EAS síndrome de distrés respiratorio neonatal.

Se observa que no se registra en la HC del Participante Infante **041** la valoración del EAS Bajo peso al nacer e infección congénita por CMV.

Se observa que el Evento Adverso Serio (EAS) Prematurez y Dificultad respiratoria del infante participante **027** no se registra en la HC. Se reporta a la ANMAT, al Patrocinante y al CEI como EAS.

En el formulario de reporte de EAS y en la notificación al CEI se registran como fecha de inicio **20 may 21**.

En la evolución del examen físico del participante infante **027** del **20 may 21** se aclara su edad gestacional de 35 semanas**,** peso 2750 grs y no se observan otras anormalidades en el examen físico.

7) Se solicita al IP aclare la observación.

8) Se solicita al IP en el caso que la fecha de inicio sea la reportada al Patrocinador aclare el motivo de la demora en informarse del EAS.

El IP responde (Pregunta 7 y 8): El neonatólogo no evaluó la prematuridad ni la dificultad respiratoria del participante lactante 027; por lo tanto, el evento no se informó en el momento adecuado. En una visita de monitoreo el 06-07/jul/2021, el CRA identificó el evento no informado y el evento se informó el mismo día. La fecha de inicio del evento se informó correctamente como 20/may/2021.

7 y 8) Medida correctiva y fecha: el neonatólogo agregó una nota aclaratoria sobre la evaluación del evento en el registro médico el 07/jul/2021.

Se actualizó el RM para registrar que el EAS se informó el 07/jul/2021. Esta tarea se completó el 06/sep/2021.

7 y 8) Medida preventiva y fecha: el neonatólogo volvió a recibir capacitación sobre los informes de eventos adversos serios y no serios el 07/jul/2021.

9) Se solicita al Patrocinador aclare si la observación fue detectada por monitoreo y si así fuese que acciones preventivas correctivas se aplicaron.

El Patrocinador responde: El CRA identificó el EAS no informado mientras se encontraba en el centro para una visita de monitoreo 06-07/jul/2021. El CRA notificó al centro sobre el hallazgo y el centro presentó el EAS a la Unidad de seguridad del fármaco de Pfizer el 07/jul/2021.

Todos los informes presentados a la Unidad de seguridad del fármaco de Pfizer continuarán siendo verificados en el archivo del centro por el CRA en cada visita de monitoreo.

Pfizer monitorea y revisa activamente todos los EAS retrasados en todos los estudios, y todos los EAS retrasados del estudio C3671008 se revisan semanalmente. Todos los EAS retrasados se informan como desviaciones del protocolo y, además, se plantea un evento de calidad. El IP realiza una nueva capacitación sobre todos los EAS retrasados y una capacitación dirigida por un médico si se produce un EAS retrasado más de una vez durante el ensayo.

El personal del centro volvió a recibir capacitación sobre informes de seguridad y plazos por parte del CRA el 07/jul/2021. La capacitación se documentó en el registro de capacitación del centro.

Se observa que el EAS Soplo Sistólico del infante participante **009** se registra el **07 jul 21** en la HC como fecha de inicio **02 jul 21** .En el formulario de reporte de EAS y en la notificación al CEI como fecha de inicio **28 may 21**.

En la evolución del examen físico del participante infante **009** del **28 may 21** no se registran anormalidades en el examen físico.

10) Se solicita al IP aclare la observación.

11) Se solicita al IP en el caso que la fecha de inicio sea la reportada al Patrocinador aclare el motivo de la demora en informarse del SAE.

El IP responde (pregunta 10 y 11): La fecha de parto del bebé fue el 28/may/2021. Durante la visita correspondiente, el neonatólogo no identificó un soplo. En la visita al pediatra del 02/jul/2021, se identificó un soplo sistólico, pero no se registró como un evento serio porque todavía no se había hecho un diagnóstico definitivo. Posteriormente, se informó como un EAS el 07/jul/2021, después de que el CRA identificó el evento durante el monitoreo. El evento se consideró serio, ya que todos los soplos son congénitos y patológicos; por lo tanto, según el protocolo, esto debería haberse informado como un EAS. La fecha de inicio del evento fue el 28/may/2021, la fecha de nacimiento del lactante.

10 y 11) Medida correctiva y fecha: se corrigió una nota del RM para indicar que la fecha de inicio del EAS fue el 28/may/2021. Esta tarea se completó el 16/sep/2021.

10 y 11) Medida preventiva y fecha: el neonatólogo volvió a recibir capacitación sobre los informes de eventos adversos serios y no serios el 07/jul/2021.

12) Se solicita al Patrocinador aclare si la observación fue detectada por monitoreo y si así fuese que acciones preventivas correctivas se aplicaron.

El Patrocinador responde: El CRA identificó el EAS no informado mientras se encontraba en el centro para una visita de monitoreo 06-07/jul/2021. El CRA notificó al centro sobre el hallazgo y el centro indicó que no estaba al tanto del evento. El centro presentó el EAS a la Unidad de seguridad del fármaco de Pfizer el 07/jul/2021. La fecha de conocimiento indicada en el informe de EAS se indicó incorrectamente como 02/jul/2021 y se ha solicitado que se actualice para reflejar la toma de conocimiento de la seriedad el 07/jul/2021.

Dado que el EAS del sujeto lactante 11941009 (11942009) se considera una malformación congénita, la fecha de nacimiento del lactante se toma como la fecha de inicio por convención de la definición de una malformación congénita. Esto es cierto incluso para los eventos que no se identifican en el nacimiento, pero se supone que están presentes con el fin de evaluar la seguridad.

Todos los informes presentados a la Unidad de seguridad del fármaco de Pfizer serán verificados en el archivo del centro por el CRA.

Se presentará un informe de seguimiento para corregir la fecha de toma de conocimiento del EAS del 02/jul/2021 al 07/jul/2021. El personal del centro volvió a recibir capacitación sobre informes de seguridad y plazos por parte del CRA el 07/jul/2021. La capacitación se documentó en el registro de capacitación del centro.

Se observa que el EAS Comunicación interauricular pequeña del infante participante **018** se registra y se evalúa el **15 jul 21** en la HC. En el formulario de reporte de EAS y en la notificación al CEI se registran como fecha de inicio **11 jun 21**.

En la evolución del examen físico del participante infante 018 del **11 jun 21** no se observan anormalidades en el examen físico. Se adjunta EcoDopplerCardíaco Pediátrico con fecha **06 jul 21** donde se informa Comunicación interauricular de pequeño tamaño y leve shuntizq-derecha (sin repercusión hemodinámica)

13) Se solicita al IP aclare la observación.

14) Se solicita al IP en el caso que la fecha de inicio sea la reportada al Patrocinador aclare el motivo de la demora en informarse del SAE.

El IP responde: La fecha de parto del bebé fue el 11/jun/2021. Durante la visita al neonatólogo, no se identificaron alteraciones cardíacas. El 15/jul/2021, durante una visita con un pediatra, la madre del bebé informó al pediatra de un soplo y proporcionó documentación de un ecocardiograma Doppler del 06-jul-2021. Este ECG confirmó una comunicación interauricular pequeña. El evento se informó como un EAS en un plazo de 24 horas el 16/jul/2021, y la fecha de inicio fue la fecha de nacimiento, ya que esta patología es congénita.

13 y 14) Medida correctiva y fecha: el neonatólogo agregó una nota aclaratoria sobre la evaluación del evento en el registro médico el 15/jul/2021.

13 y 14) Medida preventiva y fecha: el neonatólogo volvió a recibir capacitación sobre los informes de eventos adversos serios y no serios el 07/jul/2021.

15) Se solicita al Patrocinador aclare si la observación fue detectada por monitoreo y si así fuese que acciones preventivas/correctivas se aplicaron.

El Patrocinador responde: El CRA identificó el EAS informado para 11942018 (sujeto lactante 11941018) durante la visita de monitoreo realizada el 03-04/ago/2021. Este no fue un hallazgo ya que el personal del centro completó el informe de EAS en un plazo de 24 horas de tomar conocimiento según los requisitos de informe de EAS de Pfizer. De acuerdo con las notas de la visita, se informó al personal del centro sobre el EAS el 15/jul/2021 en la visita 2 del lactante. En la visita 2, la madre del bebé informó al personal del centro sobre el EAS y le proporcionó al personal del centro documentación de respaldo disponible el 15/jul/2021, que incluyó el ECG con fecha del 06/jul/2021 que confirma que había una pequeña comunicación interauricular. El EAS fue recibido por Pfizer el 16/jul/2021. La fecha de inicio del EAS se registra correctamente como 11/jun/2021, ya que esto coincide con la fecha de nacimiento del lactante.

Se observa que el EAS Enfermedad Cardíaca congénita del infante participante **025** se registra el **22 jul 21** en la HC como “evento adverso no serio”. Se reporta a la ANMAT, al Patrocinante y al CEI como EAS.

En el formulario de reporte de EAS y en la notificación al CEI se registran como fecha de inicio **9 jun 21**.

En la evolución del examen físico del participante infante **025** del **9 jun 21** no se observan anormalidades en el examen físico.

16) Se solicita al IP aclare la observación.

17) Se solicita al IP en el caso que la fecha de inicio sea la reportada al Patrocinador aclare el motivo de la demora en informarse del EAS.

El IP responde: La fecha de parto del bebé fue el 09/jun/2021. Durante la visita al neonatólogo, no se identificó ninguna enfermedad cardíaca congénita. El 22/jul/2021, durante una visita con un pediatra, se identificó el EAS. El 23/jul/2021, se informó enfermedad cardíaca congénita como un EAS, y la fecha de inicio fue la fecha de nacimiento, ya que esta patología es congénita.

16 y 17) Medida correctiva y fecha: el neonatólogo agregó una nota aclaratoria sobre la evaluación del evento en el registro médico el 06/sep/2021. El evento se corrigió de no serio a serio.

16 y 17) Medida correctiva y fecha: La nueva capacitación adicional del neonatólogo se completó el 06/sep/2021.

18) Se solicita al Patrocinador aclare si la observación fue detectada por monitoreo y si así fuese que acciones preventivas correctivas se aplicaron.

El Patrocinador responde: En la revisión de los registros médicos, el CRA no identificó la discrepancia en la historia clínica de que el EAS se registró como un "evento adverso no serio".

Por convención, se considera que las malformaciones congénitas han comenzado en el nacimiento a los fines de la evaluación de seguridad. El CRA revisó la documentación de respaldo para el EAS informado de enfermedad cardíaca congénita para 11942025 (sujeto lactante 11941025) durante la visita de monitoreo realizada el 03-04/ago/2021. El personal del centro completó el informe de EAS dentro de las 24 horas de tener conocimiento según los requisitos de informe de EAS de Pfizer; tomaron conocimiento del mismo el 22/jul/2021 y lo informaron a Pfizer el 23/jul/2021. El inicio del evento se indicó en el informe de EAS como la fecha de nacimiento del bebé, 09/jun/2021.

Se observa que el **30 ago 2021** el CEI realizó un monitoreo ético al protocolo. Se adjunta copia al expediente.

II. Consentimientos Informados

Cuadro n°5 Listado de Consentimientos Informados firmados por los participantes

Iniciales participante	Número de participante	Fecha de firma	Versión de CI	Observaciones si corresponde
[redacted]	001	21 abr 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	002	23 abr 2021 8 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	003	23 abr 2021 5 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	004	23 abr 2021	V 2.0 (24 meses)	

		5 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	005	23 abr 2021 7 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	X
[redacted]	006	23 abr 2021 21 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	007	29 abr 2021 24 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	008	29 abr 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	009	29 abr 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	010	29 abr 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	011	29 abr 2021 14 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	X
[redacted]	012	30 abr 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	013	30 abr 2021 5 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	014	30 abr 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	015	30 abr 2021 6 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	x
[redacted]	016	3 may 2021	V 2.0 (24 meses)	

[redacted]	017	6 may 2021 15 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	018	6 may 2021 25 ago 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	019	7 may 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	020	7 may 2021 7 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	X
[redacted]	021	10 may 2021 15 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	022	10 may 2021 5 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	023	10 may 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	024	11 may 2021 23 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	025	11 may 2021 22 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	026	11 may 2021 5 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	027	11 may 2021 24 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	

[redacted]	028	14 may 2021 8 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	029	14 may 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	030	14 may 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	031	17 may 2021 15 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	032	17 may 2021 21 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (12 meses)	
[redacted]	033	17 may 2021 3 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	034	17 may 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	035	18 may 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	036	18 may 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	037	18 may 2021 23 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	038	21 may 2021 5 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	039	21 may 2021 3 ago 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	040	26 may 2021	V 2.0 (24 meses)	

		05 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	X
[redacted]	041	26 may 2021	V 2.0 (24 meses)	X
[redacted]	042	26 may 2021 5 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	043	26 may 2021 28 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	044	27 may 2021 24 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	045	27 may 2021 24 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	046	27 may 2021 5 jul 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	047	27 may 2021	V 2.0 (24 meses)	
[redacted]	048	28 may 2021 6 ago 2021	V 2.0 (24 meses) V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	049	07 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	050	07 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	051	8 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
[redacted]	052	14 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	

RIF	053	14 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
ESD	054	15 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
EMC	055	15 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
LG	056	15 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
LB	057	15 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
MDLS	058	15 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
TB	059	16 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
MFC	060	16 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	x
GPF	061	21 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
JES	062	21 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
TS	063	21 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
AEG	064	21 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
ADO	065	22 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
DBT	066	23 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
TAM	067	23 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
AAL	068	23 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	
AVB	069	23 jul 2021	V 5.0 (24 meses)	

CPM	070	28 jul 2021	V 5.0 (12 meses)	
LSF	071	28 jul 2021	V 5.0 (12 meses)	
ARM	072	5 ago 2021	V 5.0 (24 meses)	
JAG	073	6 ago 2021	V 5.0 (24 meses)	
MACBM	074	6 ago 2021	V 5.0 (12 meses)	
VAG	075	6 ago 2021	V 5.0 (24 meses)	
AABP	076	6 ago 2021	V 5.0 (24 meses)	
LPM	077	9 ago 2021	V 5.0 (24 meses)	
TBI	078	9 ago 2021	V 5.0 (24 meses)	
MVD	079	12 ago 2021	V 5.0 (12 meses)	
EMBD	080	17 ago 2021	V 5.0 (24 meses)	
CPO	081	17 ago 2021	V 5.0 (12 meses)	
GGBG	082	17 ago 2021	V 5.0 (12 meses)	

Se revisaron el 100% Consentimientos informados (CI) firmados.

Se realizaron las siguientes observaciones:

Se observa que no reconsintieron la versión 5.0 los **sujetos participantes 001, 008, 009, 010, 012, 014, 016, 019, 023, 029, 034, 035, 036, 041 y 047.**

19) Se solicita al IP aclare la situación de cada uno de los sujetos participantes listados arriba con respecto al reconsentimiento y/o su estado actual en el estudio.

20) Se solicita al IP aclare si se considera retirar del estudio a aquellos sujetos participantes que no reconsintieron.

El IP responde (pregunta 19 y 20): Todas las participantes ya han firmado el consentimiento, excepto por las siguientes:

La participante 014 fue retirada el 14/sep/2021 debido a la transferencia de la participante a otra provincia y la dificultad involucrada en el seguimiento.

La participante 019 no pudo ser contactada y fue retirada el 28/sep/2021.

La participante 029 no regresó al centro y fue retirada el 28/sep/2021.

La participante 036 no pudo ser contactada y fue retirada el 14/sep/2021.

19 y 20) Medida correctiva y fecha: todas las participantes que no hayan vuelto a otorgar su consentimiento para el 30/sep/2021 serán retiradas del estudio.

19 y 20) Medida preventiva y fecha: el IP se asegurará de que el personal vuelva a recibir capacitación sobre el proceso del documento de consentimiento informado (DCI) antes del 31/oct/2021.

21) Se solicita al Patrocinador aclare si fue observado por monitoreo. Si así fue, aclare qué medidas correctivas/preventivas se aplicaron. Adjunte documentación respaldatoria.

El Patrocinador responde: Las participantes del estudio no firmaron el documento de consentimiento informado (DCI) según las reglamentaciones locales en el momento en que se proporcionó el consentimiento inicial.

La versión 5.0 del DCI se implementó en el centro al 02/jul/2021: El CRA instruyó al personal del centro con respecto al nuevo consentimiento requerido para todas las participantes activas tras la implementación del DCI V5.0 (aprobación del CE el 22/jun/2021, aprobación de la ANMAT el 25/jun/2021). Se observó en el informe de monitoreo del CRA para la visita del 06-07/jul/2021 que se esperaba que el centro volviera a obtener el consentimiento de todas las participantes activas antes del 31/jul/2021; sin embargo, esto no se completó de manera oportuna. Los sujetos que no volvieron a otorgar su consentimiento fueron documentados en la carta de seguimiento de la visita de monitoreo del 03-04/ago/2021 enviada al centro con fecha 13/ago/2021 (anexo "21, 26, 37. En cada visita de monitoreo, el CRA verifica que los sujetos hayan otorgado nuevamente su consentimiento de manera adecuada.C3671008 - Centro 1194 - SMV - 03-04/ago/2021 - Carta de seguimiento_13-ago-2021").

Se observa que en la evolución de la HC no consta fecha de inicio del proceso de toma del CI en los **sujetos 012, 015, 016**.

020: Se observa discrepancia entre la fecha de firma del CI (**7 may 2021**) con la fecha de evolución de la HC del proceso de toma de CI (**7 abr 2021**).

041: Se observa que no se encuentra archivada la copia del DNI de la sujeto participante.

22) Se solicita al IP aclare cómo documenta la identidad de la participante.

El IP responde: El registro de la identificación de una participante es parte de la visita de selección. Se solicita la identificación a la participante, se verifica y luego se hace una fotocopia de la tarjeta de identificación, la cual se adjunta a la historia clínica.

Para la participante 041, el registro médico se volvió a revisar y se solicitó una copia de la tarjeta de identificación de la participante, se confirmó que era correcta, se fotocopió y se colocó en el registro médico. Se agregó el 07/sep/2021.

23) Se solicita al Patrocinador aclare si fue observado por monitoreo. Si así fue, aclare qué medidas correctivas/preventivas se aplicaron. Adjunte documentación respaldatoria.

El Patrocinador responde: a. Se observa que no hay fecha de inicio del proceso de recopilación del formulario de consentimiento informado (ICF) en el progreso del RM en los sujetos 012, 015, 016.

El CRA no detectó esta observación durante ninguna visita de monitoreo. No hay documentación de respaldo disponible para adjuntar.

b. 020: se observa una discrepancia entre la fecha de la firma del ICF (7 de mayo de 2021) y la fecha de progreso del RM del proceso de recopilación del ICF (7 de abril de 2021).

La observación fue realizada por el CRA y documentada en el Registro de medidas de problemas. El CRA debe hacer un seguimiento de este hallazgo. También se documentó en el informe de la visita de monitoreo del 03-04/ago/2021. Se adjunta un registro de medidas de problemas como documentación de respaldo.

c. 041: se observa que la copia del Documento Nacional de Identidad (DNI) del sujeto participante no está archivada.

El CRA confirmó que esto no se revisó al momento de la última visita de monitoreo (03-04/ago/2021).

No hay documentación de respaldo disponible para adjuntar.

Medida correctiva:

23) a. El CRA verificará que la fecha del consentimiento informado esté documentada en el registro médico del sujeto.

b. El CRA verificará que el centro confirme la fecha correcta del consentimiento y actualizará el registro médico y los registros del estudio cuando sea necesario.

c. El CRA verificará que se archive una copia del documento de elegibilidad del sujeto en la historia clínica de la participante.

Fecha de finalización

23) a, b, c: 31/oct/2021

Medida preventiva:

23) a, b: el CRA volverá a capacitar al personal del centro sobre el proceso de consentimiento informado y las buenas prácticas de documentación durante la próxima visita de monitoreo en el centro. La nueva capacitación del centro debe documentarse en el registro de capacitación del centro.

c: el CRA volverá a capacitar al personal del centro sobre la presentación de la documentación de elegibilidad del sujeto en la historia clínica de la participante. La nueva capacitación será documentada en el registro de capacitación del centro.

Para evitar que vuelva a ocurrir en el futuro, el nuevo CRA asignado al centro será informado de estos hallazgos de inspección.

Fecha de finalización

23) a, b, c: 31/oct/2021

060: Se observa que en la evolución de la HC de la toma de CI (**16 jul 2021**) no consta evaluación de vulnerabilidad.

040:

Se observa que:

1- La sujeto participante es derivada por el **médico Ramiro Panades** para que sea evaluada su participación en el estudio.

2- Se observa en la evolución de la HC del **26 may 2021** que no consta evaluación de vulnerabilidad de la sujeto participante.

3- Se observa que se encuentra archivada la copia fiel del **DNI** [redacted] con **fecha de nacimiento** [redacted] que utilizó la sujeto participante para el proceso de toma de CI del **26 may 2021.**

4- Acompaña dicha copia un **comprobante de CUIL** donde confirma la existencia de ese número de CUIL. Se hace constar que para la solicitud de CUIL se pide como dato la fecha de nacimiento pero que NO es cruzada con los otros datos de nacimiento ya que **durante la inspección realizamos dicho procedimiento con una fecha diferente de nacimiento obteniendo el mismo número de CUIL.**

5- Se observan estudios previos ECO obstétrico del **28 abr 2021** con los mismos datos aportados por la participante [redacted] **Paciente** [redacted] **18 años**) de la **Obra Social OSECAC**.

6- La participante reconsiente el **5 jul 2021**. Se observa que la SI firma de manera posdatada el CI original del centro el **5 ago 2021.** Se observan copias del original de la participante completado correctamente.

7- Se observa en la evolución de la HC del **13 ago 2021** que se le informa a la participante que se encontró una discrepancia entre la HC de investigación del Hospital Italiano y el Sistema Hospital Italiano. Ante esto, la participante confiesa haber presentado un "documento modificado" y "el resto de la documentación también modificada".

8- Se observa adjunta a la HC una nota firmada por la participante del **13 ago 2021** donde explica que entregó "una copia color de un DNI [redacted] a fin de poder obtener la aplicación de la vacuna …. asumiendo responsabilidad de mis actos"

9- Se observa que en la evolución de la HC del **13 ago 2021** la sujeto participante continúa en el estudio.

10- Se observa que en la evolución de la HC del **30 ago 2021** el infante participantecontinúa en el estudio.

Se adjuntan copias fieles de los documentos e HC que apoyan las observaciones 1-10.

Con respecto a las notificaciones al CEI:

11- Se observa nota del IP al CEI del **10 ago 2021** donde se informa que los datos que figuran en la HC del Hospital Italiano y en el sistema del Laboratorio Central del Hospital italiano no coinciden con los datos aportados por la participante. Recibido el **10 ago 2021** por el CEI.

12- Se observa nota del IP al CEI del **13 ago 2021** donde se informa que la participante refiere que sus datos son los del sistema de HC del Hospital Italiano y que modificó sus datos en la HC de investigación para poder participar del estudio. Recibido el 13 ago 2021 por el CEI.

13- Se observa nota del IP al CEI del **17 ago 2021** donde se informa el hecho como desvío mayor y se notificará a la A.N.M.A.T. Recibido el 17 ago 2021.

14- Se observa que el CEI se expide (**18 ago 2021**) dictaminando que se proceda al reentramiento del personal delegado e implemente la plataforma AUTENTICAR para validar la identidad de los participantes.

15- Se observa en el informe del monitoreo ético del **30 ago 2021** lo siguiente: ”habiendo revisado en profundidad la carpeta relativa a la paciente 11941040 y al desvío mayor que nos fuera notificado oportunamente concluimos que se completaron todas las acciones solicitadas y sugeridas por el Dr. Mario Aguiar a las cuales hemos adherido”.

Se adjuntan copias fieles de los documentos del IP y del CEI que apoyan las observaciones 11-15.

Los informes de monitoreo se encuentran en inglés. Durante la inspección se solicita aportar la traducción de la carta de monitoreo que se refiere al desvío DNI de la sujeto 040. El Patrocinador informó que están en proceso de traducción.

Se observa informe de avance fechado **18 ago 2021** por el IP donde se le notifica a la administración el desvío de la **participante 040** y las discrepancias con el número de documento y lo que ello implica. Se observa que el **2 jun 21** se hace una consulta en el CRF pidiendo clarificación sobre la fecha de nacimiento ingresada [redacted] , el **4 jun 2021** se responde que fue un error de transcripción y se corrige la fecha de nacimiento por [redacted] que el protocolo recluta solamente voluntaria mayores de 18 años.

Además en la notificación se informa que en la visita de monitoreo del **3 ago 21** “ni los investigadores ni los coordinadores tienen acceso a la Historia Clínica Digital del Hospital Italiano ni a la del Laboratorio Central Del Hospital Italiano y que además iban a programar una reunión con la paciente para aclarar las discrepancias halladas”.

Por otra parte, “El **10 de agosto** el centro informa al CE que fueron revisadas los datos demográficos en la Historia Clínica del Laboratorio Central del Hosp. Italiano y confirma que estos no coinciden con los informados por la paciente”.

También se observa que “El **13 agosto de 2021** el centro notifica a Comité de Ética e informa a Patrocinador que la paciente confirma que sus datos reales son los que se encuentran en el sistema del Hospital (fecha de nacimiento [redacted] y no los que se encuentran en la documentación que se presentó y figuran en la Historia Clínica de investigación”.

31 ago 2021: Los inspectores solicitamos al IP arbitre los medios necesarios para contactar a la participante y que se presente en el centro el **1 sept 2021** para ser entrevistada en el marco del desvío al protocolo notificado a la Administración. Se solicitó su concurrencia acompañada de la pareja y/o familiar directo mayor de edad.

2 sept 2021: El IP aporta un audio de WhatsApp de la **participante 040** quien refiere su imposibilidad de concurrir debido a dificultades personales y familiares; comprometiéndose a contactarse con el IP.

2 sept 2021: Siendo las 16 hs, se deja constancia que la sujeto **participante 040** no concurrió al centro imposibilitando la realización de una entrevista que aporte los considerandos de la participante en referencia al desvío.

24) Se solicita al IP adjunte copia fiel de la impresión de la HC digital del Hospital Italiano donde consten los datos personales (incluyéndose el número de DNI) de la participante 040.

25) Se solicita al IP de ser posible, adjuntar una copia fiel del DNI que la participante 040 tenga en uso.

El IP responde (Preguntas 24 y 25): Se proporcionará una copia fiel de los antecedentes médicos digitales del Hospital Italiano que contiene los datos personales. Se proporcionará una copia fiel del DNI que la participante tiene en uso. Enviaré directamente a la ANMAT la información solicitada por PHI en un correo electrónico por separado. El patrocinador no recibirá una copia de esta información. Todas las partes están de acuerdo con este proceder.

26) Se solicita al Patrocinador adjunte la traducción de la carta de monitoreo que se refiere al desvío del DNI de la sujeto 040.

El Patrocinador responde: La carta de seguimiento de la visita de monitoreo con fecha 13/ago/2021 correspondiente a la visita de monitoreo provisional realizada el 03-04/ago/2021 se proporcionó en versiones originales en inglés y en español durante la inspección de la ANMAT junto con la certificación de traducción (anexo "21, 26, 37. C3671008 - Centro 1194 - SMV - 03-04/ago/2021 - Carta FU_13-ago-2021").

27) Se solicita al IP aclare si esta situación no amerita la discontinuación de la participante 040 así como la necesidad de la apertura del ciego.

El IP responde: Se realizó una evaluación de la participante 040 y se determinó que la situación no requiere la interrupción. Se llevó a cabo una reunión con el supervisor médico de Pfizer el 21/sep/2021 con respecto a la participación continua de este sujeto. El supervisor médico de Pfizer recomendó que la madre y el bebé continúen en el estudio y se les realice un seguimiento para todos los procedimientos de seguridad según el protocolo. Decidí mantener a ciego a las participantes y continuar monitoreándolas como sujetos en el ensayo clínico. Reconozco que estoy al tanto de

que una participante puede ser retirada en cualquier momento.

28) Se solicita al IP qué medidas preventivas de seguridad se implementaron y si se pudo haber afectado la seguridad de la participante 040 y del infante participante 040.

El IP responde: Con respecto a la inclusión de la participante 040 y del lactante, la seguridad de ambos no se vio afectada y no se implementaron medidas preventivas de seguridad aparte de la nueva capacitación del médico.

29) Se solicita al Patrocinador aclare si los datos obtenidos de la participante 040 y del infante participante 040 serán utilizados como datos del estudio.

El Patrocinador responde: Con respecto al análisis, tanto la participante 11941040 como el lactante 11942040 permanecerán a ciego y Pfizer recomienda que la madre y el lactante continúen en el estudio y se les realice un seguimiento para todos los procedimientos de seguridad según el protocolo.

Siguiendo una recomendación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA), el protocolo se enmendó para incluir a participantes <18 años (Enmienda 4 de fecha 22/mar/2021). Esto amplía el conjunto de datos de seguridad a una población de riesgo alto que tiene más probabilidades de beneficiarse con una vacuna contra el VRS. Sin embargo, esto no es aplicable en Argentina y esta población continuará excluyéndose, siguiendo la recomendación de la ANMAT.

26 y 29) Según el proceso de Pfizer, se informó un evento interno de calidad debido a la falta de cumplimiento de los centros con los criterios de inclusión/exclusión. Se suspendió la inscripción en el centro y esto se comunicó al centro el 17/ago/2021.

La supervisión continua por parte del patrocinador continuará. Si el IP sigue siendo capaz de implementar las medidas correctivas descritas en la auditoría, incluido el acceso a la documentación de registros médicos para verificar la elegibilidad, la documentación adecuada de eventos de seguridad y la supervisión adecuada, Pfizer considerará al centro para una inscripción adicional. No se levantará la suspensión hasta recibir la aprobación de la ANMAT.

III. Revisión de Datos

	Documentos Esenciales - Documento fuente y CRF	SI/Obs/NC
39	Listado de participantes (cuadro n°6)	SI
40	Documentos fuente, tales como historia clínica, registros de laboratorio y de farmacia, diarios de participantes, imágenes y sus informes, ECG etc.	OBS
41	Formularios de datos clínicos completos y fechados (1 FRCI completado por cada participante)	Obs

Cuadro n°6 Listado de Participantes

Número de participantes incluidos:(Nº que firmaron CI:82) (Nº Fallo de Selección:00)
Número de participantes:(Nº que discontinuaron:00) (Nº que completaron:00)
Fecha de enrolamiento del primer participante:**21 abr 2021**

Verificación de registros originales de datos y FRCI:

Se verificaron los registros originales de datos y FRCI de los **sujetos 001, 009, 010, 014, 018, 020, 025, 027, 030, 031, 034, 040, 041, 050, 060, 070, 079, 080, 081 y 082**

General:

Se observa que en la **Institución existe HC Digital central y de Laboratorio**. Por su parte, el equipo de investigación generó su **HC de investigación** en papel. Los datos clínicos se vuelcan en la HC de investigación sin que se encuentren en la HC central. En la HC de investigación no se incorporan datos clínicos que no sean del estudio de los sujetos participantes.

Se solicitó al Patrocinador que adjunte el "Pre-Trial AssessmentReport". Durante la Inspección se adjunta dicho documento fechado el **27 ene 2020**. Dicho reporte NO informa la existencia de dos HC (digital central y de investigación en papel). En el apartado **Data and sourcedocuments** , en el punto "Doesthesite use Electronic medical records/electronicshealth records?" se responde "NO". Se adjunta copia fiel al expediente.

30) Se solicita al Patrocinador aclare si estaba anoticiado de la existencia de la HC digital central y de Laboratorio así como la dificultad de cruzar datos entre las dos HC.

El Patrocinador responde: Se informó al CRA sobre la existencia de 2 conjuntos de registros médicos dentro de la institución el 22/jul/2021.

Se le informó por medio de una llamada telefónica del químico, un miembro del personal del centro, y posteriormente se informó al patrocinador. Como resultado, se programó una visita en el centro para confirmar la discrepancia en la fecha de nacimiento del sujeto 11941040 y las posibles fuentes de información diferentes. La visita de monitoreo realizada el 03-04/ago/2021 confirmó dos registros diferentes y esto se documentó en el informe de la visita de monitoreo del 03-04/ago/2021. Al momento de la visita de monitoreo, el personal del centro confirmó al CRA que no tiene acceso a la historia clínica de admisiones almacenada en el registro médico del hospital. Para fines de investigación clínica, se genera un registro médico de investigación clínica y este está disponible en el centro. El centro no solicita acceso a los registros médicos en el hospital.

Medida correctiva:

El CRA se asegurará de que los registros médicos de todas las participantes inscritas estén disponibles para su revisión para confirmar los antecedentes médicos y los requisitos de elegibilidad.

Fecha de finalización: 31/oct/2021

Medida preventiva:

El CRA confirmará que el centro tiene un proceso de supervisión documentado para obtener registros médicos de las posibles participantes, lo cual debería mejorar la confirmación de los criterios de elegibilidad antes de la inscripción en el estudio. El centro ha confirmado que tiene acceso a todos los registros médicos para confirmar la elegibilidad.

Fecha de finalización: 31/oct/2021

1) Participante: 001

El **21 abr 2021** firma el CI.

21 abr 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

22 may 2021: visita 2. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

10 jun 2021: Se informa parto el **9 jun 2021**, se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

9 jun 2021: Visita 1 del infante participante. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

18 ago 2021: Se realizaron llamados sin obtener respuesta. Continúa sin reconsentir.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones.

2) Participante: 009

El **29 abr 2021** firma el CI

29 abr 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

27 may 2021: visita 2. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

28 may 2021: Parto. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

28 may 2021: Visita 1 del infante participante. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

07 jul 2021: Se registra nota aclaratoria en la HC del infante participante donde se aclara que el día **02-07-21** se constata soplo sistólico. “evento adverso serio de intensidad leve. No relacionado al producto de investigación”.

16 ago 2021: Última comunicación telefónica con la participante.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones

3) Participante: 010

El **29 abr 2021** firma el CI.

29 abr 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

21 may 2021: Se informa parto el **21 may 2021**, se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

21 may 2021: Visita 1 del infante participante. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

22 jul 2021: Se realiza llamado para coordinar reconsentimiento sin obtener respuesta.

4 ago 2021: Se intenta nuevamente comunicación con la participante sin respuesta. Continúa sin reconsentir.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones.

4) Participante: 014

El **30 abr 2021** firma el CI.

30 abr 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

31 may 2021: visita 2. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

15 jun 2021: Se informa que el **8 jun 2021**, se realizó una cesárea en el Sanatorio Plaza. No se realizó extracción de sagre materna ni del cordón umbilical. No se dispone de la evaluación neonatal.

31) Se solicita al IP aclare el incumplimiento de los procedimientos del protocolo.

32) Se solicita al IP aclare si se considera retirar del estudio al sujeto participante.

El IP responde (pregunta 31 y 32): El incumplimiento de los procedimientos del estudio se produjo porque la participante tenía una enmienda en su seguro médico y tuvo que ir a otra institución. Se notificó al personal del centro con demora acerca del parto del bebé y no se completaron los procedimientos. la participante fue retirada del estudio el 14/sep/2021.

31-32) Medida correctiva y fecha: la participante fue retirada del estudio el 14/sep/2021.

31-32) Medida preventiva y fecha: el IP se asegurará de que el personal vuelva a recibir capacitación sobre cómo informar desviaciones del protocolo antes del 31/oct/2021.

33) Se solicita al Patrocinador aclare si fue observado por monitoreo. Si así fue, aclare qué medidas correctivas/preventivas se aplicaron. Adjunte documentación respaldatoria.

El Patrocinador responde: El CRA realizó una observación y la desviación del protocolo se documentó en el informe de visita de monitoreo (MVR) del 06-07/jul/2021. No se informó al centro del parto hasta después del evento.

No hay documentación de respaldo disponible para adjuntar.

11 ago 2021: Se informa en llamado telefónico que vive en Córdoba y que está dispuesta a seguir. Continúa sin reconsentir.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones.

5) Participante: 018

El **6 may 2021** firma el CI

6 may 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

4 jun 2021: visita 2. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

11 jun 2021: Parto. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

11 jun 2021: Visita 1 del infante participante. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

15 jul 2021: Infante Participante concurre a visita 2. Se registra que al examen físico presenta dificultad respiratoria leve, soplo sistólico 2/6 en región axilar izquierdo, ecocardiograma Doppler solicitado por su pediatra informa CIA (comunicación interauricular pequeña). Evento adverso serio, de intensidad leve, no relacionado con el producto de investigación.

25 ago 2021: Reconsentimiento. Última visita.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones

6) Participante: 020

El **7 may 2021** firma el CI

7 may 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

4 jun 2021: Visita 2. Se realizan los procedimientos del protocolo

22 jun 2021: Se informa parto el **15 jun2021.** Fue realizado por el médico de guardia, sin que se extraiga sangre del cordón del recién nacido ni de la madre.

34) Se solicita al IP aclare el incumplimiento de los procedimientos del protocolo.

El IP responde: El incumplimiento de los procedimientos del protocolo se había producido porque, si bien el personal está capacitado y preparado para las visitas de parto, no cubren todos los turnos y, por lo tanto, en algunos casos, un obstetra de guardia los cubre. La falta de muestras de sangre de laboratorio se produjo como resultado de esta situación. El centro tomó conocimiento del parto el 22/jun/2021.

34) Medida correctiva y fecha: no corresponde, debido a que ya no es posible extraer sangre del cordón umbilical del recién nacido.

34) Medida preventiva y fecha: no corresponde, ya que el médico de guardia no forma parte del personal del estudio.

35) Se solicita al Patrocinador aclare si fue observado por monitoreo. Si así fue, aclare qué medidas correctivas/preventivas se aplicaron. Adjunte documentación respaldatoria.

El Patrocinador responde: El CRA realizó una observación y se documentó una desviación del protocolo. Esto se incluyó en el informe de la visita de monitoreo del 06-07/Jul/2021 (anexo "35. C3671008 1194 - SMV - 06-07/jul/2021 - Carta de seguimiento_08-jul-2021")

El CRA volvió a capacitar al centro sobre los requisitos del manual de laboratorio y sobre quién y cuándo deben realizarse los procedimientos del estudio. La nueva capacitación se realizó el 07/jul/2021 y está documentada en el registro de capacitación del centro.

5 jul 2021: Visita 1 del infante participante a los 20 días de nacido.

7 jul 2021: Se realiza reconsentimiento.

29 jul 2021: Visita 2. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones.

7) Participante: 025

El **11 may 2021** firma el CI

11 may 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

08 jun 2021: visita 2. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

10 jun 2021: Se registra fecha de Parto el **9 jun 21**. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

9 jun 2021: Visita 1 del infante participante. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

22 jul 2021: Visita 2 del infante participante, se registra soplo axilar izquierdo 2/6, sin compromiso hemodinámico. "Se asume el soplo sistólico como evento adverso no serio de intensidad leve no relacionado al producto de investigación". Se solicitó ecocardiograma Doppler color.

22 jul 21: La participante reconsiente.Última visita.

26 ago 21: última comunicación telefónica con la participante quien informa que realizara el ecocardiograma del infante participante el día **23 sep 21**.

Registros clínicos versus FRCI:

Se observa que en el FRCI se informa el EAS Soplo sistólico en discrepancia con lo registrado en la evolución de la HC.

8) Participante: 027

El **11 may 2021** firma el CI

11 may 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

20 may 2021: visita de Parto. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

20 may 2021: Visita 1 del infante participante. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

05 jul 2021: Se registra en la HC de la participante que “El nacimiento del día **20 may 2021** a las 35 semanas de edad gestacional es considerado por protocolo como un evento adverso de especial interés”

22 jun 21: visita 2 del infante participante. Se realizan procedimientos acordes al protocolo.

24 jul 21: se firma reconsentimiento.

31 ago 21: última visita. La participante continúa en el estudio.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones

9) Participante: 030

El **14 may 2021** firma el CI

14 may 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

11 jun 2021. Visita 2. Se realizan los procedimientos acorde al protocolo.

15 jul 2021: Se informa parto el **15 jul2021**, se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

15 jul 2021: Visita 1 del infante participante. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

16 jul 2021: Se comunica a la participante que se la invita a reconsentir, sin respuesta.

1 sept 2021. Visita 2 del infante participante. Continúa sin reconsentir.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones.

10) Participante: 031

El **17 may 2021** firma el CI

17 may 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

14 jun 2021: visita 2. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

16 jun 2021: Parto. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

17 jun 2021: Se registra en la HC “Dan aviso de EA: paciente en neonatología por SDR; se realizará seguimiento y evolución”

18 jun 21: “Buena evolución y alta del paciente en neonatología por EA.

Concluye EA”

16 jun 21: Visita 1 del infante participante. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

Se registra que el participante presento dificultad respiratoria

15 jul 2021: Reconsentimiento. Última visita. Se realizan procedimientos acordes al protocolo.

Registros clínicos versus FRCI:

Se observa que en el FRCI se informa el EAS SDR en discrepancia con lo registrado en la evolución de la HC.

11) Participante: 034

El **17 may 2021** firma el CI

17 may 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

14 jun 2021: visita 2. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

21 jun 2021: Se informa parto el **20 jun 2021**, se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

20 jun 2021: Visita 1 del infante participante. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

27 jul 2021: La participante concurre a visita sin que se realice reconsentimiento.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones.

12) Participante: 040

17 may 2021: La participante es derivada por el Dr. Panades para recibir información sobre el ensayo clínico. Se la invita a participar y se le entrega copia del FCI.

21 may 2021 La participante se comunica con la SI informando que va a participar del protocolo.

26may 2021 firma el CI.

26 may 2021: Se documenta el cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se registra cumplimiento de **criterio de Inclusión 1**- "mujer de 18 años que cursa embarazo…"

Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

Respecto a las observaciones de esta participante Ver apartado II. Consentimientos informados.

23 jun 21: Visita 2.

05 jul 21: Se firma reconsentimiento.

20 jul 2021: Visita de Parto.

No se registra en la HC de la visita de parto que se hayan realizado los procedimientos de toma de muestras de sangre de la participante y del cordón.

36) Se solicita al IP aclare la falta de registro de los procedimientos del protocolo.

El IP responde: La documentación en el registro médico del sujeto participante se omitió, pero se verificó que los procedimientos se realizaron de acuerdo con el protocolo.

36) Medida correctiva: se hizo una nota en el registro médico para aclarar la información omitida. Se completó el 07/sep/2021.

36) Medida preventiva: se volvió a capacitar al personal sobre las buenas prácticas de documentación para el registro médico. Se completó el 06/sep/2021.

37) Se solicita al Patrocinador aclare si fue observado por monitoreo. Si así fue, aclare qué medidas correctivas/preventivas se aplicaron. Adjunte documentación respaldatoria.

El Patrocinador responde: El CRA realizó una observación y la documentó en el elemento de registro de medidas ante problemas, y anotó la documentación faltante para la visita 3. Esto también se incluye en la carta de seguimiento de la visita de monitoreo del 03-04/ago/2021 (anexo "21, 26, 37. C3671008 - Centro 1194 - SMV - 03-04/ago/2021 - Carta de seguimiento_13-ago-2021").

20 jun 2021: Visita 1 del infante participante.

30 ago 2021 21: Visita 2del infante participante. Se realizan procedimientos acordes al protocolo.

13 ago 2021: La participante concurre al centro donde se le explica sobre la discrepancia entre la HC del hospital con la HC de investigación utilizada para este protocolo. ***Ver apartado II. Consentimientos informados.***

Última visita presencial.

01 sep 2021: Se registra evolución del IP dónde se comunica con la participante para que concurra al centro para tener una entrevista con los inspectores de la ANMAT.

La participante continúa en el estudio. ***Ver apartado II. Consentimientos informados.*** Se adjunta copia fiel de la HC completa al expediente.

Registros clínicos versus FRCI:

Se observa que en el FRCI se informa en la evolución de la HC que se relizaron extracción de sangre materna y del cordón umbilical en discrepancia con lo registrado en la evolución de la HC (**20 jul 2021**).

13) Participante: 041

El **26 may 2021** firma el CI

26 may 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

10 jun 2021: Se registra que el **10 jun 21** se realiza cesárea de urgencia por desprendimiento de placenta normo inserta.

Se considera un evento adverso serio no relacionado con la medicación del estudio.

Se evalúa la participante, no cumple con ninguno de los criterios de discontinuación y se registra que "desea continuar en el estudio ella y su bebe".

Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

10 jun 2021: Visita 1 del infante participante. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

02 jul 21: Se registra que el participante permaneció internado en neonatología por bajo peso para la edad gestacional y diagnóstico de CMV congénito.

26 jul 21: Visita 2 del infante Participante. Se realizan procedimientos acordes al protocolo

02 ago 21: Se registra que se dio el alta por buena evolución del participante infante el día **02 jul 21**.

01 ago 21: último contacto con los participantes.

Los participantes continúan en el estudio.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones.

14) Participante: 050

El **7 jul 2021** firma el CI

7 jul 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

24 jul 2021: Se informa parto el **23 jul2021**, se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

23 jul 2021: Visita 1 del infante participante. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo.

27 ago 2021: Continúa dentro del estudio en seguimiento.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones.

15) Participante: 060

El **16 jul 2021** firma el CI

16 jul 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

16 ago 2021: Visita 2. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo. Continúa en el estudio.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones.

16) Participante: 070

El **28 jul 2021** firma el CI

28 jul 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

26 ago 2021: Visita 2. Se realizan los procedimientos establecidos por protocolo. Continúa en el estudio.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones.

17) Participante: 079

El **12 ago 2021** firma el CI

12 ago 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

La participante continúa en el estudio.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones

18) Participante: 080

El **17 ago 2021** firma el CI

17 ago 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

La participante continúa en el estudio.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones

19) Participante: 081

El **17 ago 2021** firma el CI

17 ago 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

La participante continúa en el estudio.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones

20) Participante: 082

El **17 ago 2021** firma el CI

17 ago 2021: Se documenta cumplimiento de criterios de elegibilidad. Se randomiza y se administra dosis de vacuna/placebo.

La participante continúa en el estudio.

Registros clínicos versus FRCI:

No se realizan observaciones

IV: Circuito del Producto en Investigación y comparador

	Documentos Esenciales - Producto en Investigación	SI/Obs/NC
42	Instrucciones para el manejo y almacenamiento del producto de investigación, si no se encuentran en el protocolo	SI
43	Instrucciones para el manejo y apertura del enmascaramiento, si no están en el protocolo	Si
44	Constancia de recepción del producto de investigación por personal autorizado y notificación al patrocinador Fecha de recepción del primer envío: **11 feb 2021**	Obs
45	Constancia de devolución al Patrocinador del producto de investigación	NC
46	Planilla de contabilidad del Producto de Investigación/comparador - Asignación prevista en el protocolo	Si
47	Prueba de extracción al azar coincidente con la planilla de contabilidad	Si
48	Etiqueta	Si
49	Verificar el circuito de distribución de los productos en función de: fechas de recepción/asignación/ devolución/lotes/cantidades/fechas de vencimiento.	Si
50	Planillas de control de temperatura de almacenamiento del producto de investigación	Si

Sí = El ítem se inspeccionó y no se hallaron deficiencias.

Obs = El ítem se inspeccionó y se hallaron deficiencias. Se formulan las observaciones al final.

NC = No corresponde

Se realizan las siguientes observaciones:

Remitos de recepción del Producto en Investigación:

El primer envío del producto en investigación ingresó al centro el **12 feb 2021**, siendo el centro iniciado el **30 mar 2021**.

38) Se solicita al Patrocinador aclare motivo del envío del producto en investigación antes de que el centro sea iniciado.

39) Se solicita al IP aclare como garantiza la custodia del producto en investigación sin contar con el centro iniciado y completada la planilla de delegación de funciones.

El IP responde: La custodia del medicamento se garantiza con las pautas preestablecidas que se implementan en el centro; estas incluyen el control de temperatura al recibir el producto de investigación, el almacenamiento en el centro con acceso restringido al personal del estudio y el control diario de la temperatura forman parte de los procesos del centro. Recibimos capacitación en la reunión de investigadores (IM) que se llevó a cabo antes de la visita de iniciación del centro.

40) Se solicita al Patrocinador aclare si fue observado por monitoreo. Si así fue, aclare qué medidas correctivas/preventivas se aplicaron. Adjunte documentación respaldatoria.

El Patrocinador responde (preguntas 38 y 40): Según el procedimiento operativo estándar de Pfizer para la selección, preparación e iniciación del centro de investigación, se debe obtener la aprobación del paquete de iniciación del investigador (IIP) antes de la visita de iniciación del centro. Según se describe en el Manual del producto en investigación (IPM) del estudio, "el envío inicial del producto de investigación al centro clínico será activado automáticamente por IMPALA una vez que el centro apruebe el paquete de iniciación del investigador (IIP)". Se recibió la aprobación de IIP para el centro 1194 el 29/ene/2021.

Se confirmó que el personal del estudio del centro 1194 asistió a las capacitaciones y recibió materiales de capacitación relacionados con la manipulación del producto en investigación. Los investigadores y el personal de Argentina participaron en la reunión virtual de investigadores de LATAM el 02-03/dic/2020. Los asistentes recibieron capacitación sobre el producto en investigación, incluidos los requisitos de almacenamiento y manipulación adecuados para el estudio. El centro 1194 asistió: el investigador, Dr. Fernando Aguilar, junto con la coordinadora del estudio, Cecilia Perrin, asistieron a la reunión de investigadores el día 1. La coordinadora del estudio, Mariana Perrin, asistió a la reunión de investigadores el día 2.

Almacenamiento y registros de temperatura de la droga en estudio:

La medicación/placebo se guarda en una heladera a 4ºC con acceso restringido a personal delegado en el estudio. La sala posee aire acondicionado y plan de contingencia para situaciones decortes eléctricos. Posee termómetro de temperaturas máximas y mínimas.

No se observan excursiones en las temperaturas máximas ni mínimas.

Etiqueta: Según BPM.

Planillas de contabilidad: Se observaron las **planillas de contabilidad general**, cruzándolas con la **asignación,** los **vencimientos del producto en investigación** y la **Historia Clínica** de los **participantes 001, 009, 010, 014, 018, 020, 025, 027, 030, 031, 034,**

040, 041, 050, 060, 070, 079, 080, 081 y 082.

Prueba de extracción al azar: Se realizó en los **sujetos 001, 010, 027, 030, 031, 034, 040, 041, 081 y 082.** No se realizan observaciones.

Devolución del producto en investigación: Al momento de la inspección, no se ha realizado retorno de la medicación utilizada.

El día **20 de septiembre de 2021** se notifico al Patrocinador, Pfizer S.R.L. una extensión de plazo, solicitado en el Expediente Electrónico **EX-2021-86704076- -APN-DERM#ANMAT,** para presentar las respuestas a lo solicitado en el Acta de Inspección firmada el día **02 de septiembre de 2021** en el Centro Hospital Italiano de Rosario.

Además, se solicita adjuntar con las respuestas al Acta de Inspección lo siguiente:

1) Adjunte Informe donde conste:

A) Fecha de autorización de los Centros por esta Administración.

B) Fecha de Visita de inicio de los Centros de Investigación de cada estudio.

C) Fecha de recepción del primer envío de medicación en cada Centro de Investigación.

Centro	**Fecha de aprobación (ANMAT)**	**Fecha de Visita de Inicio**	**Fecha de recepción del primer envío de medicación**

2) Para cada caso se deberá adjuntar la documentación respaldatoria que consiste en las siguientes copias fiel:

A) EFCA-2 de aprobación del Centro por la ANMAT o disposición aprobatoria si así fuera.

B) Informe de visita de inicio de cada Centro.

C) Remito de recepción del primer envío de medicación.

Las respuestas a lo solicitado deberán realizarse en conjunto con las respuestas al Acta de Inspección.

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS

El Patrocinador responde: *El patrocinador responde mediante el Expediente Electrónico* ***EX-2021-94345043- -APN-DERM#ANMAT*** *el día 04 de octubre de 2021.*

Solicitudes recibidas el 20-sep-2021:

Además, se solicita adjuntar lo siguiente con las respuestas a la Ley de Inspección:

1) Adjunte un informe donde aparezca lo siguiente:

A) Fecha de autorización de los centros por parte de esta Administración.

B) Fecha de la visita inicial de los centros de investigación de cada estudio.

C) Fecha de recepción del primer envío de medicación en cada centro de investigación.

Centro	**Fecha de aprobación (ANMAT)**	**Fecha de Visita de Inicio**	**Fecha de recepción del primer envío de**

			medicación
1152	08-feb-2021	13-abr-2021	06-abr-2021
1167	30-oct-2020	27 ene-2021	28-ene-2021
1187	17-nov-2020	27-ene-2021	12-ene-2021
1194	24-nov-2020	30-mar-2021	12-feb-2021
1202	08-nov-2020	25-ene-2021	26-feb-2021
1206	24-sep-2020	08-ene-2021	20-ene-2021
1207	30-oct-2020	08-ene-2021	12-ene-2021

2) Para cada caso, se debe adjuntar la documentación de respaldo, que consiste en las siguientes copias fieles:

A) Aprobación EFCA-2 por parte de la ANMAT o disposición de aprobación de ser así.

B) Informe de la visita inicial de cada centro.

C) Recepción del primer envío de medicación.

Respuesta del patrocinador: *los documentos de respaldo solicitados para n.° 2 se adjuntan conforme su solicitud.*

No se recibieron copias fieles del primer envío del Producto en Investigación como se solicito en el corte de plazo de fecha 20 sept 2021. De la documentación recibida en carácter de declaración jurada (datos volcados en una Planilla Excel) permiten obtener las fechas necesarias para el análisis y confección del ITF.

Analizadas las observaciones y las respuestas dadas por el IP y el Patrocinante, se concluye lo siguiente:

<u>Hallazgos de la Inspección</u>:

1) Falta de documentación del Patrocinador en las carpetas del estudio que establezca que el Patrocinador nombra al Dr. Mario Aguilar como IP en lugar del IP Dr. Clemente Aguilar autorizado por la ANMAT. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección B, punto 2.2 y Sección C, punto 3.3).

2) Falta de notificación a la A.N.M.A.T. previa a la inspección del cambio de designación del Investigador Principal. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección A, punto 3.2 (g), Sección B, punto 8.7 (b**)).**

3) No se encontraba archivada la última versión actualizada de la Declaración de Helsinki correspondiente a la actualización de "Fortaleza 2013". (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 12.2.1 (b)).

4) No se encontraba archivado el Plan de Monitoreo que aplica en el estudio. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 12.2.1 (w)).

5) Falta de firma de la Carta Compromiso del Investigador y su equipo a cumplir con el Protocolo, la Declaración de Helsinki y el Régimen de BPC-EFC de ANMAT por la enf. Bertone, Bq. Grossi y Bq. Di Liscia. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 12.2.1 (i)).

6) Falta consignar en la Planilla de Delegación de Funciones la designación de Dr. Mario Aguilar como IP interino. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.4 y 12.2.1(ñ)).

7) Falta de archivo de las matrículas profesionales de enf Bertone, BQ Grossi y BQ Di Liscia. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.3).

8) El equipo de investigación no acredita entrenamiento en la Normativa Nacional vigente de BPC disposición 6677/10. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.3 y 2.5).

9) Falta de registro en la HC del Participante Infante **031** la valoración del EAS síndrome de distrés respiratorio neonatal. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 9).

10) Falta de registro en la HC del Participante Infante **041** la valoración del EAS Bajo peso al nacer e infección congénita por CMV. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 9).

11) Falta de registro en la HC de la Participante **27** del Evento Adverso Serio (EAS) Prematurez y Dificultad respiratoria del infante. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 9).

12) Discrepancia en el registro de la fecha de inicio del EAS Soplo Sistólico del infante participante **009** entre HC, Formulario de Reporte de EAS y la notificación al CEI. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11).

13) Incorrecto registro en la HC del infante participante **025** en la seriedad del **EA Enfermedad Cardíaca congénita**, siendo éste un EAS. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 9).

14) Falta de reconsentimiento de la versión 5.0 por los **sujetos participantes 001, 008, 009, 010, 012, 014, 016, 019, 023, 029, 034, 035, 036, 041 y 047,** al momento de realizar la inspección. Como medida correctiva se reconsintió a los sujetos excepto los sujetos **014, 019, 029 y 036** que fueron discontinuados. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).

15) Falta en la evolución de la HC el registro de la fecha de inicio del proceso de toma del CI en los **sujetos 012, 015, 016**. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).

16) Discrepancia entre la fecha de firma en el FCI (0**7 may 2021**) con la fecha de evolución de la HC del proceso de toma de CI (0**7 abr 2021**) de la Participante 020. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5 y 11).

17) Falta de archivo de la copia del DNI de la sujeto **participante 041** al momento de realizar la inspección. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).

18) Falta en la evolución del proceso de toma del CI la evaluación de vulnerabilidad en la HC de la Participante **060**. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).

19) Falta en la evolución del proceso de toma del CI la evaluación de vulnerabilidad en la HC de la Participante **040**. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).

20) Utilización de un Documento Nacional de Identidad con modificaciones, (**DNI** [redacted] con **fecha de nacimiento** [redacted] archivado en la HC de la Participante 040) en relación al que le solicito el IP a la P y presento a la ANMAT **(DNI** [redacted] con **fecha de nacimiento** [redacted] que utilizó la sujeto participante 040 para el proceso de toma de CI el día **26 may 2021.** p. ANMAT 6677/10. Secc 5 y 11).

21) Discrepancia entre los datos de la Participante **040** en la HC de investigación del Hospital Italiano y el Sistema del Laboratorio Central del Hospital Italiano. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11).

22) Se firma de manera posdatada el FCI original del Centro de la **Participante 040** el día **05 ago 2021** habiendo reconsentido el día **05 jul 2021**. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).

23) Sujeto **Participante 040**, firma un FCI para Participantes mayores de edad siendo menor de edad al momento de la firma. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).

24) Incorrecta inclusión de la **Participante 040**, que incumple criterio de inclusión N°1: "1. Mujeres sanas de entre >18 y <49 años de edad..." (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.5).

25) La **Participante 040** continúa en el estudio al momento de la inspección habiendo sido detectada la incorrecta inclusión de la **Participante 040** por el equipo de investigación/Patrocinador el día 17 ago 2021. Se notificó al CEI como desvío mayor. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.5).

26) El Centro de investigación cuenta con doble Historia Clínica (Central e Investigación). El Patrocinante estaba en conocimiento de la existencia de este doble sistema al momento de la selección del Centro de investigación. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 3.3**).**

27) Los investigadores y los coordinadores no tienen acceso a la Historia Clínica Digital del Hospital Italiano ni a la del Laboratorio Central del Hospital Italiano al momento de la inspección. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11).

28) No se realizó extracción de sangre materna ni del cordón umbilical a la Participante **014** y **020** acorde a lo solicitado en el protocolo. Procedimientos en el momento del parto realizado por personal no delegado en el estudio. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.5).

29) Falta de registro en la HC de la Participante 040 de los procedimientos de toma de muestras de sangre de la participante y del cordón al momento del parto. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11).

30) Envío del Producto en medicación del estudio (primer envío **12 feb 2021)** a un Centro de Investigación no iniciado (Visita de Inicio **30 mar 2021)**. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 8.3).

31) Primer envío del Producto en Investigación (**12 feb 2021**) recepcionado por personal no delegado en el estudio (confección de Planilla de Delegación de Funciones **30 mar 2021**). (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 8.3).

32) Los Centros de Investigación **1152** y **1187** recibieron el Producto en investigación del estudio antes de ser iniciados (Centro **1152** : 06-abr-2021 y Centro **1187**: 12 ene 2021) y de que se confeccione una Planilla de Delegación de Funciones. (Disp. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 8.3).

El resultado de la presente Inspección es:

Indicación de Acción Oficial (IAO) al IP; e Indicación de Acción Oficial (IAO) al Patrocinante.

<u>Al Investigador Principal</u>:

Indicación de Acción Oficial (IAO) numeral 12.2. Sección D, Disposición ANMAT 6677/10 al Dr. Clemente Aguilar su carácter de IP con las siguientes acciones:

- Instar sumario administrativo por los incumplimientos, enumerados en el acápite Hallazgos de la Inspección, a la normativa indicada y punto 12 Sección D, Disposición ANMAT 6677/10.

<u>Al Patrocinante</u>:

Indicación de Acción Oficial (IAO) a Pfizer S.R.L. numeral 12.2. Sección D, Disposición ANMAT 6677/10 con las siguientes acciones:

- Instar sumario administrativo por los incumplimientos, enumerados en el acápite Hallazgos de la Inspección, a la normativa indicada y punto 12 Sección D, Disposición ANMAT 6677/10.

- Apertura del ciego de **la Participante 040**, notificación al CEI y a la ANMAT . Continuar y notificar el seguimiento del estado de salud de la Participante y el infante Participante 040 en los **informes de avances** correspondientes. los datos recabados de la Participante 040 no deben ser utilizados para realizar el análisis de eficacia/seguridad del producto en investigación.

- Presentación trimestral de los informes de avances.

- En relación al reclutamiento continuará cerrado de acuerdo a lo indicado por esta administración el 24 de agosto 2021 hasta nuevo aviso.

Informe preparado por:

Dr. Emanuel Kawata ***Dr. Nicolás Ciranna*** ***Dr. Manuel Rey Funes***

Inspector A.N.M.A.T. ***Inspector A.N.M.A.T.*** ***Inspector A.N.M.A.T***

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-78001795- -APN-DERM#ANMAT

VISTO el expediente electrónico EX-2021-78001795- -APN-DERM#ANMAT y

CONSIDERANDO:
Que las actuaciones citadas en el Visto se inician como consecuencia de una inspección 2021/706-INAME-153 llevada a cabo por los inspectores de la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos en el "Hospital Italiano de Rosario", investigador principal, Dr. Clemente Fernando Miguel Aguilar, ubicado en la calle Virasoro 1249, Rosario, Santa Fe, tal como surge del acta agregada por documento gedo IF-2021-85020911-APN-DERM#ANMAT, toda vez que con motivo de haber recibido una información de carácter relevante se inició un expediente EX-2021-78001795--APN-DERM#ANMAT a propósito del Ensayo Clínico aprobado por la Disposición ANMAT DI-2020- 7240- APN-ANMAT#MS.
Que corresponde señalar que por Disposición DI-2020- 7240- APN-ANMAT#MS se autorizó a la firma PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA, a realizar el Ensayo Clínico denominado: "ENSAYO DE FASE 3, ALEATORIZADO, A DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE UNA VACUNA DE SUBUNIDAD PREFUSIÓN F CONTRA EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITIAL (VRS) EN INFANTES NACIDOS DE MUJERES VACUNADAS DURANTE EL EMBARAZO."
Que del acta de inspección aludida surgieron observaciones, las cuales fueron notificadas al patrocinador y al Dr. Clemente Fernando Miguel Aguilar, siendo respondidas por ellos, según surge de las constancias agregadas por documento gedo IF-2021-94533251-APN-DERM#ANMAT, en el cual se adjunta como archivo embebido los documentos enviados por Pfizer en el Expediente Electrónico EX-2021-94345043-APN-DERM#ANMAT. Asimismo, por documento gedo IF-2021-94534431-APN-DERM#ANMAT se adjuntan como archivos embebidos los documentos enviados por correo electrónico por el Dr. Aguilar, junto a una declaración que fueran solicitado en el acta de inspección.
Que finalmente, la Dirección actuante realizó el Informe Técnico Final informando que se detectaron irregularidades y además se sugirieron medidas para adoptar en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6677/10, documento agregado por documento gedo IF-2021-121937877-APN-DERM#ANMAT y que constituye fundamento del presente dictamen.
Que el Informe Técnico fue nnotificado tanto al Patrocinador como al Investigador Principal conforme surge de los documentos gedo IF-2021-123152771-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-123155458-APN-DERM#ANMAT, respectivamente.

Que conforme surge del Informe Técnico Final se detallan los hallazgos de la inspección, falta de documentación del Patrocinador en las carpetas del estudio que establezca que el Patrocinador nombra al Dr. Mario Aguilar como IP en lugar del IP Dr. Clemente Aguilar autorizado por la ANMAT, incumpliendo la Disposición ANMAT 6677/10. Sección B, punto 2.2 y Sección C, punto 3.3.

Que se advierte también sobre la falta de notificación a la A.N.M.A.T. previa a la inspección del cambio de designación del Investigador Principal, incumpliendo la Disposición ANMAT 6677/10. Sección A, punto 3.2 (g), Sección B, punto 8.7 (b).

Que, por otra parte, no se encontraba archivada la última versión actualizada de la Declaración de Helsinki correspondiente a la actualización de "Fortaleza 2013", incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 12.2.1 (b).

Que tampoco se encontraba archivado el Plan de Monitoreo que aplica en el estudio, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 12.2.1(w)

Que también se advierte respecto de la falta de firma de la Carta Compromiso del Investigador y su equipo a cumplir con el Protocolo, la Declaración de Helsinki y el Régimen de BPC-EFC de ANMAT por la enf. Bertone, Bq. Grossi y Bq. Di Liscia, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 12.2.1 (i).

Que, asimismo, falta consignar en la Planilla de Delegación de Funciones la designación de Dr. Mario Aguilar como IP interino, incumplimiento a la Disposición ANMAT6677/10. Sección C, punto 2.4 y 12.2.1(ñ).

Que también se observa falta de archivo de las matrículas profesionales de enf Bertone, BQ Grossi y BQ Di Liscia, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.3).

Que el equipo de investigación no acredita entrenamiento en la Normativa Nacional vigente de BPC disposición 6677/10, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.3 y 2.5).

Que se releva la falta de registro en la HC del Participante Infante 031 la valoración del EAS síndrome de distrés respiratorio neonatal, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 9).

Así como también la falta de registro en la HC del Participante Infante 041 la valoración del EAS Bajo peso al nacer e infección congénita por CMV. incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 9).

Que luego en igual sentido falta de registro en la HC de la Participante 27 del Evento Adverso Serio (EAS) Prematurez y Dificultad respiratoria del infante, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 9).

Que la discrepancia en el registro de la fecha de inicio del EAS Soplo Sistólico del infante participante 009 entre HC, Formulario de Reporte de EAS y la notificación al CEI, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11).

Que se releva el incorrecto registro en la HC del infante participante 025 en la seriedad del EA Enfermedad Cardíaca congénita, siendo éste un EAS, incumpliendo la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 9).

Que la falta de reconsentimiento de la versión 5.0 por los sujetos participantes 001, 008, 009, 010, 012, 014, 016, 019, 023, 029, 034, 035, 036, 041 y 047, al momento de realizar la inspección. Como medida correctiva se reconsintió a los sujetos excepto los sujetos 014, 019, 029 y 036 que fueron discontinuados, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).

Que luego se advierte falta en la evolución de la HC el registro de la fecha de inicio del proceso de toma del CI en los sujetos 012, 015, 016, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).

Se advierte acerca de la discrepancia entre la fecha de firma en el FCI (07 mayo 2021) con la fecha de evolución de la HC del proceso de toma de CI (07 abr 2021) de la Participante 020, incumplimiento a la Disposición. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5 y 11).

Que luego, la falta de archivo de la copia del DNI de la sujeto participante 041 al momento de realizar la inspección, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).

Que, por otra parte, se releva falta en la evolución del proceso de toma del CI la evaluación de vulnerabilidad en la HC de la Participante 060, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).

Que también, la falta en la evolución del proceso de toma del CI la evaluación de vulnerabilidad en la HC de la

Participante 040, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).
Que se advierte la utilización de un Documento Nacional de Identidad con modificaciones, (DNI [redacted] con fecha de nacimiento [redacted] archivado en la HC de la Participante 040) en relación al que le solicito el IP a la Participante y presento a la ANMAT (DNI [redacted] con fecha de nacimiento [redacted] que utilizó la sujeto participante 040 para el proceso de toma de CI el día 26 mayo de 2021, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5 y 11).
Que también se releva un discrepancia entre los datos de la Participante 040 en la HC de investigación del Hospital Italiano y el Sistema del Laboratorio Central del Hospital Italiano, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11).
Que se firma de manera posdatada el FCI original del Centro de la Participante 040 el día 05 agosto 2021 habiendo reconsentido el día 05 julio 2021, incumplimiento a la Disposición. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).
Que con relación al Sujeto Participante 040, éste firma un FCI para Participantes mayores de edad siendo menor de edad al momento de la firma, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 5).
Que, asimismo se observa una incorrecta inclusión de la Participante 040, que incumple criterio de inclusión N°1: "1. Mujeres sanas de entre >18 y <49 años de edad...", incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.5).
Que se releva que la Participante 040 continúa en el estudio al momento de la inspección habiendo sido detectada la incorrecta inclusión de la Participante 040 por el equipo de investigación/Patrocinador el día 17 agosto 2021. Se notificó al CEI como desvío mayor, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.5).
Que el Centro de investigación cuenta con doble Historia Clínica (Central e Investigación). El Patrocinante estaba en conocimiento de la existencia de este doble sistema al momento de la selección del Centro de investigación, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 3.3).
Que luego, los investigadores y los coordinadores no tienen acceso a la Historia Clínica Digital del Hospital Italiano ni a la del Laboratorio Central del Hospital Italiano al momento de la inspección, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11).
Que se advierte que no se realizó extracción de sangre materna ni del cordón umbilical a la Participante 014 y 020 acorde a lo solicitado en el protocolo. Procedimientos en el momento del parto realizado por personal no delegado en el estudio, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 2.5).
Que se observa falta de registro en la HC de la Participante 040 de los procedimientos de toma de muestras de sangre de la participante y del cordón al momento del parto, incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 11).
Que además se releva el envío del Producto en medicación del estudio (primer envío 12 febrero 2021) a un Centro de Investigación no iniciado (Visita de Inicio 30 marzo 2021), incumplimiento a la Disposición. ANMAT 6677/10. Sección C, punto 8.3).
Que el Primer envío del Producto en Investigación (12 febrero 2021) recepcionado por personal no delegado en el estudio (confección de Planilla de Delegación de Funciones 30 marzo 2021), incumplimiento a la Disposición ANMAT 6677/10. Sección C, punto 8.3).
Que finalmente, los Centros de Investigación 1152 y 1187 recibieron el Producto en investigación del estudio antes de ser iniciados (Centro 1152: 06-abril-2021 y Centro 1187: 12 enero 2021) y de que se confeccione una Planilla de Delegación de Funciones, incumplimiento a la Disposición. ANMAT6677/10. Sección C, punto 8.3)
Que, como consecuencia de los hallazgos detectados, de conformidad con las facultades establecidas por la Disposición ANMAT Nº6677/10, la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos recomendó procedente adoptar las siguientes acciones oficiales: instruir sumario por los incumplimientos enumerados tanto al patrocinador como al Investigador Principal.
Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello,

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

ARTÍCULO 1°. - Instrúyase sumario a la firma PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA, en su calidad de Patrocinador en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT DI-2020- 7240-APN-ANMAT#MS por presunto incumplimiento a la Sección B punto 2.2 y punto 8.7 (b) y Sección C puntos 3.3; 8.3, 9, 11 y 12.2.1 (b); (i); (ñ);(w) de la Disposición ANMAT N° 6677/10, por los fundamentos expuestos en el considerando de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Instrúyase sumario al Dr. Clemente Fernando Miguel Aguilar, en su calidad de Investigador Principal en el marco del ensayo clínico autorizado por Disposición ANMAT DI-2020- 7240- APN-ANMAT#MS por presunto incumplimiento a la Sección C puntos 2.3; 2.4; 2.5; 5; 8.3, 9, 11 y 12.2.1 (b); (i); (ñ); (w) de la Disposición ANMAT N° 6677/10, por los fundamentos expuestos en el considerando de la presente.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Gírese a la Coordinación de Sumarios para la continuación del trámite.

Expediente N° EX-2021-78001795-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Informe

Número:

Referencia: Informe final

SRA. ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DRA. NÉLIDA AGUSTINA BISIO

S / D

Atento el estado de las actuaciones y no restando diligencias por cumplimentar corresponde, en esta instancia, resolver las imputaciones efectuadas por la Disposición ANMAT DI-2023-11009-APN-ANMAT#MS en su artículo 1º a la firma PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA, en su calidad de Patrocinador, y en su artículo 2º al Dr. Clemente Fernando Miguel AGUILAR en su calidad de Investigador Principal del Ensayo Clínico autorizado por Disposición DI-2020-7240-APN-ANMAT#MS.

-I-

RELACIÓN DE HECHOS Y ANTECEDENTES.

1. Mediante la Disposición ANMAT DI-2023-11009-APN-ANMAT#MS se ordenó instruir un sumario sanitario a la firma PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA, en su calidad de Patrocinador del Ensayo Clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 7240/20 denominado: “Ensayo de fase 3, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de una vacuna de subunidad prefusión F contra el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en infantes nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo.”, por la presunta infracción a la Sección B punto 2.2 y punto 8.7 (b) y Sección C puntos 3.3; 8.3, 9, 11 y 12.2.1 (b), (i), (ñ), (w) de la Disposición ANMAT N° 6677/10 y al Dr. Clemente Fernando Miguel AGUILAR en su calidad de Investigador Principal por la presunta infracción a la Sección C puntos 2.3; 2.4; 2.5; 5; 8.3, 9, 11 y 12.2.1 (b), (i), (ñ), (w) de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

2. El presente expediente electrónico se inició como consecuencia de los hallazgos informados por la ex Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM), actual Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos (DICGRM) en el Informe Técnico Final (ITF), obrante en IF-2021-121937877-APN-DERM#ANMAT (orden 27), ello en virtud de un procedimiento llevado a cabo mediante acta de Inspección OI N°2021-706-INAME-153, agregada en IF-2021-85020911-APN-DERM#ANMAT (orden 13), en el HOSPITAL ITALIANO DE ROSARIO, sito en la calle Virasoro Nº 1249, ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, por una comisión inspectora de la ex DERM, a fin de controlar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica.

3. Corrido el traslado de las imputaciones a la firma PFIZER S.R.L. mediante plataforma TAD por IF-2023-149970535-APN-CS#ANMAT (orden 188), presentó el descargo que hace a la defensa de sus derechos, el cual se encuentra agregado mediante IF-2023-151937838-APN-DGA#ANMAT (orden 193).

En dicho descargo indicó que se promovió una investigación sobre el Centro en que se desarrollaba el Estudio Clínico con un informe en el que se le atribuyeron supuestas infracciones que, o se vinculaban con el error al que había sido inducida por la presentación de un documento adulterado en el Estudio Clínico, o bien, faltas que, a su entender, no se correspondían con las obligaciones impuestas por las normas supuestamente infringidas o se trataron de inconsistencias en la registración de información.

Por ello, sostuvo que la prosecución del sumario y la eventual aplicación de sanciones resultarían, conforme las normas constitucionales, en una violación al principio de insignificancia y un excesivo rigor formal.

Adujo que el Estudio Clínico tuvo por objeto evaluar la eficacia y seguridad de una vacuna de Subunidad Prefusión F desarrollada por PFIZER contra el VRS en infantes nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo.

Sostuvo que el Estudio Clínico global de la vacuna estaba en proceso de cierre a nivel mundial y, en lo que respecta al Estudio Clínico que se llevó adelante en el Hospital Italiano de Rosario, ya se encuentra concluido y en proceso de presentarse el informe final.

Respecto de los hallazgos detectados por PFIZER y su reporte ante ANMAT conforme al régimen BPC-EFC argumentó que, en el mes de agosto de 2021, en el marco del Estudio Clínico, PFIZER detectó ciertas irregularidades en relación con la participante 040, concretamente, se identificó una discrepancia con la fecha de nacimiento que figuraba los registros.

Señalo que dicha irregularidad fue inmediatamente notificada al CEI y que, tras realizar las averiguaciones pertinentes, PFIZER confirmó que los datos no coincidían con los informados por la participante, por lo que notificó inmediatamente a ANMAT de la irregularidad.

Indicó que, previo a todo análisis sobre la imputación formulada y su procedencia correspondía señalar que resultan plenamente aplicables al sumario la presunción de inocencia, el principio de bagatela, el principio de culpabilidad, el principio de legalidad y, por derivación, la regla de la tipicidad y la prohibición de la analogía, plazo razonable, entre otros.

Asimismo, indicó que las actuaciones no podrían concluir con una aplicación de sanción por el principio de insignificancia o de bagatela, dado que, la aplicabilidad de dicho principio se impone en virtud de la insignificancia que las supuestas infracciones detectadas representan para el bien jurídico protegido por la normativa aplicable, dado que el régimen BPC-EFC tiene como bien jurídico tutelado velar por el avance y

evolución de la investigación farmacológica para mejorar la calidad de la atención de la salud de la población y salvaguardar la dignidad de las personas intervinientes.

Sostuvo que las imputaciones se limitan, en su mayoría, a cuestiones que hacen al funcionamiento cotidiano del Estudio Clínico y que, en general, resultan irregularidades menores dado qué las inconsistencias que se le imputan no generaron ningún peligro para la salud o dignidad de los participantes.

Adujo que, la única falta que se imputa a PFIZER que (de existir) podría tener una significancia mayor, es la relativa al enrolamiento de la participante 040, el cual fue producto de un error inducido por esa misma participante y debidamente reportado y que, aún en ese caso, PFIZER actuó con la mayor de las diligencias para velar por la salud de la participante y su bebé dado que ninguno de ellos se vio afectado en su salud ni en su integridad física o moral durante el Estudio Clínico.

Indicó que, además, la participante en cuestión, fue discontinuada del Estudio Clínico y que, atento ello, se corrigieron y tomaron medidas diligentes y oportunas.

Destacó la actitud proactiva de PFIZER respecto del Estudio Clínico y su diligente adopción de medidas correctivas y preventivas conforme al régimen BPC-EFC.

Adujo la arbitraria aplicación del régimen BPC-EFC y la violación de la garantía de no autoincriminación en tanto prohibición de obligar a declarar a un sujeto o persona contra sí mismo dado que fue PFIZER quien, a través de su presentación espontánea, generó las inspecciones y sostuvo que, la única forma en que las disposiciones del régimen pueden tener una interpretación que no conduzca la autoincriminación es considerar el reporte de incumplimientos efectuado en forma oportuna por el Patrocinador como causal de eximición en virtud de que permitir la declaración de una persona previo juramento de decir verdad afecta la garantía del artículo 18 de la CN en cuanto establece que nadie puede ser obligado a declarar contra sí mismo.

En cuanto a las imputaciones en particular señaló respecto de las presuntas infracciones vinculadas a la designación del doctor Mario AGUILAR como IP que dicha falta no constituiría una violación a la sección C.3,3 dado que no implica un defectuoso ejercicio de la responsabilidad del Patrocinador de seleccionar investigadores calificados por formación capacitación y experiencia.

Con relación a la presunta infracción a la sección C.3.3 del régimen BPC-EFC afirmó que es erróneo atribuirle un incumplimiento en tanto dicha Disposición únicamente establece que el Patrocinador es responsable de seleccionar Centros de investigación aptos.

En lo que respecta a las presuntas infracciones a la sección C.9 manifestó que se atribuyen a PFIZER distintas conductas sin individualizar a cuál de todas las obligaciones que prevé ese punto corresponderían los incumplimientos y añadió que la firma no omitió comunicar en tiempo y forma eventos relacionados al producto en investigación considerando que fueron deficiencias meramente formales a las que se les dio adecuado seguimiento y monitoreo en el marco del Estudio Clínico alegando que serían faltas menores.

Concerniente a las presuntas infracciones a la sección C.11 señaló que no se encuentran individualizadas todas las obligaciones y que ninguna de las conductas aludidas configura un incumplimiento dado que en todo momento PFIZER en su rol de Patrocinador mantuvo procedimientos apropiados para la obtención y el registro de los datos clínicos de los participantes y que en todo caso dichas faltas no imposibilitaron ni obstaculizaron el correcto desarrollo del Estudio Clínico.

Indicó respecto de las presuntas infracciones a la sección C.12.2.1 que constituirían irregularidades meramente formales que no generaron efectos nocivos para la salud de los participantes no afectaron la recolección de datos clínicos, ni mucho menos influyó en el correcto desarrollo del estudio.

Respecto de las presuntas infracciones a la sección C.8.3 sostuvo que las imputaciones formuladas en este punto se basaron pura y exclusivamente en información solicitada por ANMAT a PFIZER.

Seguidamente, planteó la inconstitucionalidad del artículo 3º de la Disposición ANMAT N° 6677/10 y del punto 5 sección a) del régimen BPC-EFC por resultar violatorios del principio de legalidad y uno de sus subprincipios, el de tipicidad, señalando que, según el principio de legalidad o reserva de ley, reconocido en el artículo 18 de la Constitución Nacional, no es posible la creación de una infracción ni la sanción de una norma legal expresa que las establezca, por lo que al dictar la Disposición en cuestión la Autoridad Sanitaria habría ido más allá de lo que la ley permite pues creó un tipo de infracción sin fundamento en ley del Congreso.

Finalmente ofreció prueba documental, informativa, testimonial y pericial médica y reservó su derecho de ampliación del descargo y dejó planteado el caso federal solicitando, en último lugar, se archiven las actuaciones.

4. En similares términos el Dr. Clemente Fernando Miguel AGUILAR, que fue notificado mediante NO-2024-51315347-APN-CS#ANMAT (orden 224), presentó el descargo que hace a la defensa de sus derechos, el cual se encuentra agregado mediante IF-2024-96092736-APN-CS#ANMAT (orden 230).

En su descargo sostuvo que, al tomar conocimiento de los hechos, cada desvío y/u observación fue informada a la Administración cumpliendo con su respectivo deber y se tomaron las medidas necesarias para las correcciones.

Adujo el Investigador Principal que, en todos los casos, las infracciones imputadas son supuestas faltas que no han afectado la salud o la integridad física o psíquica de los participantes, y resaltó que la vacuna fue aprobada con posterioridad por ANMAT.

Argumentó que la instrucción del sumario tuvo lugar con motivo de la actitud diligente del Investigador Principal, que incumplió con los deberes a causa de que un participante, por propia voluntad, manipuló un documento de identidad con el fin de ingresar al Estudio Clínico; ello se determinó, como resultado de una investigación de ANMAT, mediante el cual se constató que la participante 040 había adulterado un documento de identidad, para poder obtener inmunidad para su hijo.

Afirmó, asimismo, que el resto de las sanciones que se le imputan son inconsistencias meramente formales, por lo que las aplicaciones de sanciones para el Investigador Principal resultarían una violación al principio de insignificancia y un excesivo rigor formal, dado que habría una inexistencia de daños a los bienes jurídicos protegidos por la normativa aplicable porque los hechos imputados son circunstancias que se suscitan en el desarrollo cotidiano de todo Estudio Clínico.

Manifestó seguidamente que el 24 de septiembre de 2020, la Administración Nacional emitió la Disposición ANMAT N° O 7240/20 mediante la cual dispuso la autorización a PFIZER a realizar el Estudio Clínico y que en septiembre de 2021 este contrato fue enmendado para designar al Dr. Mario AGUILAR como el nuevo Investigador Principal en reemplazo del Dr. Clemente F. M. AGUILAR que se encontraba de licencia médica.

Destacó que el Estudio Clínico, que ya se encuentra concluido, determinó un criterio estadístico de éxito para

prevenir la enfermedad respiratoria grave asociada al VRS en todas las etapas hasta 180 días, además RSVpreF demostró eficacia en prevenir hospitalizaciones relacionadas con VRS y que la vacuna objeto del Estudio Clínico fue aprobada por ANMAT.

Indicó que en el mes de agosto de 2021 se detectó irregularidad en el participante 040 de un monitoreo de historia clínica se identificó una discrepancia en la fecha de nacimiento de la participante 040 con la que figuraba en los registros del sistema de Laboratorio del Hospital Italiano de Rosario - Centro 1194 y que el CEI, confirmó que la participante 040 había adulterado la fecha de su nacimiento para poder participar del estudio, como corolario de ello, se procedió a re-entrenar al personal, y se implementó una plataforma de autenticación, otorgada por el Gobierno Nacional, para validar las identidades de los participantes de los estudios clínicos.

Asimismo, adujo que, desde el 31 de agosto al 02 de septiembre de 2021, se instruyó una inspección que arrojó como resultado final una serie de observaciones, las cuales fueron todas y cada una de ellas corregidas y subsanadas; asimismo se reentrenó al personal.

También señaló que, como consecuencia de lo actuado se llevó a cabo un dictamen jurídico, el cual remite a las observaciones detalladas oportunamente en el informe Técnico Final, las cuales fueron corregidas y enmendadas en su momento y convalidadas por PFIZER y ANMAT.

Argumentó que la doctrina entiende que la unidad de derecho represivo y las garantías incitas del Estado de Derecho conducen a la aplicabilidad de los principios del derecho penal sustantivo por lo que entiende que resultan plenamente aplicables al sumario la presunción de inocencia, el principio de bagatela, el principio de culpabilidad, el principio de legalidad, la regla de la tipicidad y la prohibición de la analogía, plazo razonable, entre tantos.

Por ello, en virtud de la aplicación del principio de bagatela jurídica y la insignificancia, consideró que solo se podría sancionar aquella conducta que implicara una lesión a un bien jurídico y que aquí el principal bien jurídico a tutelar son los derechos personalísimos de los participantes del Estudio, tales como la vida y la integridad física, los cuales no han sido vulnerados.

Consideró que los hechos que se le imputan ni siquiera rozan con la falta de negligencia de su parte o de sus colaboradores, sino que son sólo imputables a un participante, quien actuó dolosamente, y el resto, son simplemente errores del normal desarrollo en la labor diaria, los cuales, al ser detectados se subsanaron, lo que habla de un exceso de formalismo ritual manifiesto, en tanto, no se ha indicado que alguna de las cuestiones planteadas haya ocasionado daño a la salud de los participantes del estudio.

Destacó, que la falta de notificación del cambio de investigador que, en las carpetas del Estudio Clínico de la que surge el nombre del Dr. Mario AGUILAR como Investigador Principal en reemplazo del Dr. Clemente AGUILAR (de licencia médica), no constituiría una violación a la sección C.3.3 en virtud de que la falta de documentación que se imputa no implicaría un defecto en el ejercicio de la responsabilidad porque ambos son calificados por su formación, antecedentes , capacitación y experiencia.

Respecto de las infracciones con relación a la Historia Clínica, adujo que ninguna norma obliga a los Patrocinadores a contratar un Centro de investigación que tenga un sistema determinado de almacenamiento de datos y, en cuanto a la infracción a la Sección 9 del Régimen de BPC-EFC (Falta de registro en la historia clínica) indicó que las faltas fueron corregidas y subsanadas mientras se desarrollaba el Estudio Clínico.

En lo que respecta a las presuntas infracciones a la Sección C.1.1 sostuvo que, en todo momento, se mantuvo el

procedimiento apropiado para la obtención y registro de los datos clínicos de los participantes conforme los lineamientos aprobados por esta ANMAT.

Concerniente a las presuntas infracciones a la Sección C.12 argumentó que fueron subsanadas oportunamente.

Asimismo, en los casos previstos en la sección C. 2.3, 2.4, 2.5, 5, 8, 3, 11, 12.2.1 (b) (i) (ñ) (w) manifestó que constituirían irregularidades meramente formales que no generarían efectos nocivos para la salud de los participantes.

Seguidamente y, para el caso que las conductas atribuidas constituyeran una infracción al Régimen BCP-EFC, planteó la inconstitucionalidad del artículo 3º de la Disposición ANMAT Nº 6677/10 que resultan violatoria del principio de legalidad y uno de sus subprincipios, la tipicidad, atento que, según el artículo 18º de la Constitución de la Nación Argentina no es posible la creación de una infracción ni la sanción de una norma legal expresa, de ello se desprende el mencionado principio de tipicidad que importa la obligación de que sea la norma legal la que describa la conducta infractora y las características de la sanción que le corresponde en forma previa al hecho investigado.

Finalmente, hizo reserva de caso federal y solicitó el archivo del sumario.

5. Por IF-2024-40952242-APN-DERM#ANMAT (orden 204) la ex DERM, hoy Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos (DICGRM), evaluó los descargos presentados por el Patrocinador y por el IP, así como también se expidió sobre la gravedad de las faltas.

Indicó el área técnica, con respecto al descargo presentado por el Patrocinador que no presentó la documentación solicitada en el punto 2.2 y 8.7 de la sección B que establece cuándo y qué presentar en caso de cambio en el estudio y recalcó que el punto 3.3 de la sección C dispone que el Patrocinador es responsable de seleccionar al investigador principal.

Indicó que el Patrocinador reconoció que la notificación se realizó el 11 de septiembre de 2021, con posterioridad a la realización de la inspección que tuvo lugar entre el 31 de agosto y el 02 de septiembre de 2021.

Contestó que PFIZER reconoció que seleccionó un Centro que no poseía base de datos unificada en una Historia Clínica Única tal como lo que requiere la Disposición ANMAT Nº 6677/10.

Asimismo, consideró válido el descargo realizado referido al incumplimiento del punto 9.

Concerniente a lo observado en los hallazgos 21 y 27 indicó que el incumplimiento al punto 11.1 sección C era consecuencia de la selección de un Centro que no tiene un sistema unificado de la Historia Clínica.

En cuanto al incumplimiento de los puntos 12.2.1 (b) (i) expresó que es responsabilidad del Patrocinador monitorear la existencia de dicho documento antes del inicio del estudio.

Con respecto al incumplimiento del punto 12.2.1 (ñ), sostuvo que la normativa solicita el archivo de la planilla de delegación de funciones y argumentó que no constituye un excesivo rigor formal la omisión de consignar la designación del nuevo IP ya que dicha planilla se denomina “planilla de delegación de funciones del INVESTIGADOR y su equipo” como lo establece la normativa aplicable.

Relativo al incumplimiento del punto 12.2.1 (w) contestó que el Patrocinador es el responsable de establecer y documentar un plan de monitoreo del que la normativa solicita su archivo en el Centro.

Manifestó que el Patrocinador reconoció en su descargo que su POE para la “Selección, Preparación e Iniciación del Centro de Investigación” incumplía lo establecido por la normativa y que, por cuestiones logísticas, enviaron la medicación antes de que los Centros sean iniciados.

Destacó que el primer envío del producto en investigación fue recibido el 12 de febrero 2021 por personal no delegado debido a que la planilla de delegación de funciones del investigador y su equipo fue confeccionada el 30 de marzo 2021.

Posteriormente, se refirió a la gravedad de las faltas e indicó que debían considerarse muy graves en el contexto de la inspección, los incumplimientos los puntos 2.2 y 8.7 de la sección B, ya que el subinvestigador puesto en reemplazo del investigador principal autorizado por la ANMAT estaba conduciendo y siendo el responsable del Ensayo Clínico sin que la Administración estuviera al tanto de la situación.

Señaló también, que el hecho de que se haya seleccionado un Centro que no cuente con historia clínica unificada y que éste sea presentado a la ANMAT para su autorización permitió que un sujeto participante menor de edad y embarazada sean incluidos erróneamente en el estudio ante la imposibilidad de cruzar los datos con su Historia Clínica previa en la Institución y resaltó que dicha falta, muy grave, pudo haber finalizado como una falta crítica.

Finalmente, declaró que el envío de un producto en investigación a un Centro que no fue iniciado, y que dicha medicación fuera recibida por personal no delegado en el estudio, implica riesgos en la manipulación y la conservación de estos fármacos que luego serían utilizados en los sujetos participantes, lo que consideró una falta muy grave, que también pudo haber finalizado como una falta crítica.

Mediante IF-2024-140106510-APN-DERM#ANMAT (orden 234) se refirió en iguales términos al descargo presentado por el Investigador Principal.

II - ANÁLISIS DE LA CUESTIÓN

1. Analizadas las actuaciones por esta Coordinación de Sumarios surge que, en el marco del Ensayo Clínico denominado: “Ensayo de fase 3, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de una vacuna de subunidad prefusión F contra el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en infantes nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo”, patrocinado por la firma PFIZER S.R.L. junto con el Dr. Clemente Fernando Miguel AGUILAR como Investigador Principal, se advirtieron incumplimientos a las Buenas Prácticas Clínicas impuestas por la Disposición ANMAT N° 6677/10, las que dieron origen al presente sumario en el cual tanto el Investigador Principal como el Patrocinador esgrimieron sus defensas.

2. Preliminarmente, corresponde expedirse respecto del planteo de nulidad del artículo 3º de la Disposición ANMAT N° 6677/10 y del punto 5 sección A del régimen BPC-EFC pretendido por el Patrocinador.

Es necesario señalar que la Disposición ANMAT N° 6677/10 fue dictada en ejercicio de la potestad reglamentaria conferida a la Administración Nacional por leyes nacionales que regulan su competencia en materia sanitaria y permite establecer los tipos de infracciones administrativas y sus correspondientes sanciones dentro del ámbito regulado.

Si bien, el principio de legalidad implica que no pueden imponerse sanciones penales sin ley previa no se aplica de forma estricta en el ámbito administrativo en el cual las autoridades competentes pueden reglamentar y

tipificar infracciones administrativas siempre que cuenten con la habilitación legal como en este caso.

Cabe destacar que la Disposición ANMAT N° 6677/10 no crea una infracción nueva, sino que desarrolla y detalla las infracciones contempladas o autorizadas por la legislación vigente por lo que, la alegación de que el artículo 3º de la Disposición ANMAT N° 6677/10 y del punto 5 sección A del régimen BPC-EFC en cuestión vulnera el principio de legalidad y tipicidad y resulta, por ende, inconstitucional, carece de fundamento jurídico sólido y deviene en infundada.

3. Seguidamente, en cuanto a la alegación de los imputados respecto de una presunta vulneración de la garantía de no autoincriminación, concebida como la prohibición de obligar a una persona a declarar en su contra, corresponde señalar que no resulta aplicable en el caso pese a que el Patrocinador y el Investigador Principal sostienen que, a partir de su propia actitud proactiva manifestada en su presentación espontánea, se originaron las inspecciones que derivaron en el posterior sumario dado que tal circunstancia no configura una violación de dicha garantía en tanto el administrado tiene la obligación legal de informar los desvíos que se produzcan en el marco de un Ensayo Clínico y de colaborar con la ANMAT, lo cual comprende la entrega de informes y la puesta a disposición de la documentación que le sea requerida; esta obligación de cooperación, que persigue asegurar la calidad e integridad de los datos y proteger los derechos y la seguridad de los participantes, no impide que las pruebas obtenidas en los procedimientos de fiscalización puedan ser valoradas en un eventual procedimiento sancionador cuando constituyan indicios de infracción a la normativa aplicable.

En pos de ello, es necesario señalar que no es posible afirmar, como regla general, que una prueba proveniente de un informe de EAS, que resulta obligatoria a fin de llevar acabo el Ensayo Clínico conforme a derecho, no pueda ser empleada en un ulterior sumario, dado que tal postura entra en conflicto con otros principios constitucionales como lo son los de razonabilidad y justicia, máxime teniendo en cuenta que existen en juego derechos personalísimos del ser humano como el derecho a la vida y a la integridad física y el derecho a la autodeterminación sobre la salud.

Cabe poner de resalto lo afirmado por el Dr. ALVAREZ ECHAGÜE en cuanto a que "…no puede establecerse como principio general que toda prueba obtenida durante un proceso de verificación y fiscalización no puede ser utilizada en un proceso sancionador posterior, ya que ello aparece reñido con los criterios de razonabilidad y justicia que deben guiar a todo ordenamiento jurídico." (Alvarez Echagüe, "Análisis del derecho constitucional a no declarar contra sí mismo y su aplicación en el derecho sancionador tributario a partir de la doctrina y jurisprudencia española, estadounidense, argentina y del Tribunal Europeo de Derechos Humanos.")

El derecho a no autoinculparse no es absoluto y puede ser atenuado en ciertos casos en el ámbito administrativo, en situaciones donde la Administración Pública necesita obtener datos para garantizar el cumplimiento de normas y proteger la salud de participantes del estudio, por lo cual si la Administración Nacional no pudiera usar la información aportada por el sumariado para fiscalizar el correcto desarrollo de un Ensayo Clínico en el que se encuentra implicada la salud de los participantes e imponer las sanciones que correspondieren, en su caso, sería imposible asegurar el cumplimiento de la normativa sanitaria vigente dado que, tal como lo afirma el Dr. GOMEZ TOMILLO, "Si se cierra el paso por completo a la posibilidad de sancionar utilizando la información obtenida con compulsión los administrados no estarían incentivados a cumplir con el ordenamiento jurídico, puesto que tan sólo se arriesgan a tener que cumplirlo si son descubiertos." (Gómez Tomillo, M. (2022). Los derechos a no declarar contra sí mismo, a no declararse culpable y a guardar silencio en procedimiento de inspección o supervisión administrativa previos a un procedimiento sancionador o penal. Estudios Penales y Criminológicos, 42, 1-33. https://doi.org/10.15304/epc.42.8069).

Consecuentemente, es necesario destacar que, en el marco de un ensayo clínico, la Administración tiene la obligación de fiscalizar el cumplimiento de la normativa sanitaria para proteger la vida y salud de los participantes; si se permitiera al sumariado ampararse en el derecho absoluto a no autoinculparse para negar información objetiva y técnica, la autoridad perdería toda capacidad de fiscalización, lo que tornaría ilusoria la garantía constitucional de protección de la salud pública.

4. En lo que respecta a las defensas planteadas, tanto el Patrocinador como el Investigador Principal manifestaron, en relación con las faltas imputadas en el ITF, que los participantes del estudio no vieron comprometida su salud ni su integridad física o moral, que tales faltas fueron oportunamente corregidas y que se adoptaron medidas diligentes para su subsanación, sosteniendo además que se trataría de irregularidades de carácter meramente formal, carentes de efectos nocivos para la salud de los participantes; corresponde destacar que las faltas imputadas en las presentes actuaciones revisten un carácter formal y son infracciones cuya verificación supone, como regla, la responsabilidad del infractor sin que requiera la producción de un daño concreto sino simplemente “pura acción” u “omisión”; por ello, su apreciación es objetiva y se configura por la simple omisión que basta por sí para violar las normas (conf. Sala III, “Supermercados Norte c/ DNCI-DISP 364/04”, 9/10/200).

La responsabilidad en el derecho administrativo posee un carácter objetivo, es decir que, producido un hecho material, se atribuye responsabilidad a su autor o responsable, independientemente de que haya actuado con dolo o con negligencia, resultando ello indiferente para la configuración de la infracción.

Por ello, ante la alegación de ambos sumariados, concerniente a que al no existir daño concreto en la salud de los participantes no habría presupuesto de responsabilidad, es necesario señalar que el derecho administrativo sancionador se ocupa de eliminar o reducir las situaciones de riesgo, a diferencia del penal, en el cual el criterio elegido es el derecho lesionado y la sanción aparece en el momento en que sería inútil el puro resarcimiento porque se han atacado previamente bienes jurídicos esenciales o superiores.

Es dable destacar lo afirmado por autores como Fernando Alfredo UBIRÍA, “si el sistema permaneciera impávido ante la inminencia de un daño o de su agravación, si sólo se 'activara' cuando se produce el perjuicio, importaría tanto como crear el derecho de perjudicar (Derecho de daños en el Código Civil y Comercial de la Nación, Buenos Aires, Abeledo Perrot, 2015, p.32.)

Atento lo manifestado, la defensa intentada por los sumariados no resulta aplicable, dado que no se los puede eximir de responsabilidad en virtud de que, pese que el principio de culpabilidad es uno de los principios más importantes del derecho penal, su concepción se distingue en el derecho administrativo sancionador dado que la culpabilidad exigible en las infracciones administrativas es distinta a la penal en virtud de que en el campo administrativo sancionador las normas del ordenamiento jurídico protegen los intereses públicos que se presentan en situaciones objetivas en que queda reflejada la infracción administrativa, como consecuencia de una acción u omisión imputable a su autor por imprudencia, negligencia o ignorancia inexcusable.

En virtud de lo expuesto, no puede excusarse el obrar de los sumariados pese a que tomaron medidas correctivas para prevenir y/o subsanar cada una de las infracciones citadas en el ITF, dado que, como se afirmó, la responsabilidad no requiere la existencia de un daño concreto derivado del comportamiento irregular y es el simple incumplimiento y no su resultado lo que realmente le interesa al derecho administrativo sancionador, por ello, es fundamental un derecho preventivo para intentar impedir que la lesión a los bienes jurídicos se efectivice.

En ese sentido, la Corte Suprema de Justicia de la Nación 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 c/Estado Nacional).

5. Concerniente a lo alegado por los sumariados en cuanto a la aplicación del principio de bagatela o de insignificancia basado en la mínima relevancia que las supuestas infracciones podrían representar para el bien jurídico protegido por la normativa aplicable con el objeto de dejar sin efectos el sumario, corresponde señalar que tal como se indicó en los párrafos anteriores el bien jurídico tutelado es la salud de los participantes del estudio y que atendiendo a las infracciones detectadas y su gravedad no resulta procedente la aplicación de dicho principio.

6. Respecto de la prueba ofrecida se destaca que no es deber de la Administración dar respuesta puntual a todas o cada una de las cuestiones que las partes alegan o introducen en los procesos, sino sólo a aquellas que son pertinentes y útiles a fines de fundar la resolución de que se trate y, en el caso en cuestión, la prueba mencionada no significaría una diferencia en la decisión final atento la objetividad de las faltas.

7. En consecuencia de lo manifestado, esta Coordinación concluye que las constancias de la causa permiten corroborar los hechos que han dado origen al presente expediente, debiendo haber cumplido los sumariados con la normativa en forma previa y en todo momento, como así también que la conducta reprochada se encontraba prohibida por la normativa, y que no ha existido una causal de justificación que encuentre amparo legal para excusar a los encartados por su obrar antinormativo, resultando su conducta antijurídica, máxime si se tiene en cuenta que es su deber conocer y respetar la normativa que rige la actividad que desarrolla.

8. En cuanto a lo alegado por los sumariados con referencia a que se atribuyó el incumplimiento del punto 9 de la Sección C de diferentes conductas sin individualizar a cuál de todas las obligaciones corresponderían los incumplimientos, esta Coordinación de Sumarios coincide con la DICGRM en que es válida la afirmación de los sumariados por cuanto corresponde sobreseerlos de tal imputación.

9. Respecto de la calificación de las faltas cabe señalar que los hallazgos de la inspección ocurrieron en varias áreas de los procesos de las Buenas Prácticas clínicas tales como falta de documentación, falta o retrasos en los registros y desvíos de monitoreo, así como la falta de comunicación de que el subinvestigador estaba conduciendo Ensayo Clínico, la selección de un Centro que no contara con historia clínica unificada lo que permitió que un sujeto participante menor de edad y una embarazada sean incluidos erróneamente en el estudio ante la imposibilidad de cruzar los datos con su Historia Clínica previa en la Institución y el envío de un producto en investigación a un Centro que no fue iniciado, y que dicha medicación fuera recibida por personal no delegado, todo ello requerido para llevar a cabo el estudio según lo establecido por la Disposición ANMAT N°6677/10, lo que permite calificar las faltas analizadas en el sumario como muy graves y graves conforme lo señalado por la DICGRM.

II I- CONCLUSIÓN

1. Esta Coordinación de Sumarios entiende que en el procedimiento sumarial instruido se ha dado en cumplimiento a los lineamientos previstos en la Ley Nº 16.463, habiendo sido los sumariados debidamente notificados, pudiendo ejercer su derecho de defensa.

2. Por lo expuesto precedentemente es opinión de esta Coordinación que los sumariados infringieron las normas imputadas.

3. En mérito a las conclusiones vertidas, esta Coordinación, considera que los sumariados resultan responsables por las infracciones antes mencionadas y estima que corresponde:

a. Sancionar a la firma PFIZER S.R.L., (CUIT N° [redacted], en su calidad de Patrocinador del Ensayo Clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 724 lio constituido en la calle Leandro N ALEM 882, piso 13º de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, por haber infringido la Sección B punto 2.2 y punto 8.7 (b) y Sección C puntos 3.3; 8.3, 11 y 12.2.1 (b), (i), (ñ), (w) de la Disposición ANMAT N° 6677/10

b. Sancionar al Dr. Clemente Fernando Miguel AGUILAR, (CUIT N° [redacted], en su calidad de Investigador Principal del Ensayo Clínico autorizado por Disposición A /20, con domicilio constituido en la calle Riobamba 1995, de la Ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe y domicilio electrónico en [redacted] por haber infringido la Sección C puntos 2.3; 2.4; 2.5; 5; 8.3, 11 y 12.2.1 (b), (i), (ñ), (w) de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

c. Sobreseer a la firma PFIZER S.R.L., de la imputación a la Sección C 9 de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

d. Sobreseer al Dr. Clemente Fernando Miguel AGUILAR de la imputación a la Sección C 9 de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

e. Tomar nota de las sanciones en la Dirección de Gestión de Información Técnica.

f. Hacer saber a los sumariados, que podrán interponer recurso de apelación por ante la A.N.M.A.T. con expresión concreta de agravios y dentro de los 30 (treinta) días hábiles de habérseles notificado el acto administrativo (conforme artículo 25 bis de la Ley N° 19.549), el cual será resuelto por la autoridad judicial competente; en caso de no interponer el recurso, el pago de la multa impuesta deberá hacerse efectivo dentro de igual plazo de recibida esa notificación.

g. Notificar al Ministerio de Salud.

h. Someter a consideración de la Sra. Administradora Nacional el proyecto de acto dispositivo que fuera elaborado por esta Coordinación de Sumarios y que se encuentra agregado al presente como archivo de trabajo, para que, en caso de compartir las conclusiones sumariales, previo control de legalidad por la Coordinación de Análisis Técnico-Jurídico, dicte el acto administrativo pertinente.

COORDINACIÓN DE SUMARIOS

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Providencia

Número:

Referencia: EX-2021-78001795- -APN-DERM#ANMAT

COORDINACION DE SUMARIOS

Dra. Patricia Ojeda

S/D

Tengo el agrado de dirigirme a Ud. en el marco del expediente de referencia a fin de hacerle saber que, habiendo tomado conocimiento, evaluado los antecedentes y compartiendo las conclusiones sumariales, esta Administración Nacional determina que la multa **MUY GRAVES Y GRAVES** será de:

Para la firma PFIZER S.R.L: **$1.000.000.- (Pesos un millón)**

Para Clemente Fernando Miguel AGUILAR: **$1.000.000.- (Pesos un millón)**

Se remiten las presentes actuaciones para la elaboración final del proyecto de acto dispositivo.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Disposición

Número: DI-2025-6789-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 11 de Septiembre de 2025

Referencia: EX-2021-78001795-APN-DERM#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2021-78001795-APN-DERM#ANMAT y;

CONSIDERANDO:

Que, mediante Disposición ANMAT DI-2023-11009-APN-ANMAT#MS se ordenó instruir un sumario sanitario a la firma PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA, en su calidad de Patrocinador del Ensayo Clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 7240/20 denominado: “Ensayo de fase 3, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de una vacuna de subunidad prefusión F contra el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en infantes nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo.”, por la presunta infracción a la Sección B punto 2.2 y punto 8.7 (b) y Sección C puntos 3.3; 8.3, 9, 11 y 12.2.1 (b), (i), (ñ), (w) de la Disposición ANMAT N° 6677/10 y al Dr. Clemente Fernando Miguel AGUILAR en su calidad de Investigador Principal por la presunta infracción a la Sección C puntos 2.3; 2.4; 2.5; 5; 8.3, 9, 11 y 12.2.1 (b), (i), (ñ), (w) de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que, las actuaciones se iniciaron como consecuencia de los hallazgos informados por la ex Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM), actual Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos (DICGRM) en el Informe Técnico Final (ITF), obrante en IF-2021-121937877-APN-DERM#ANMAT (orden 27), ello en virtud de un procedimiento llevado a cabo mediante acta de Inspección OI N°2021-706-INAME-153, agregada en IF-2021-85020911-APN-DERM#ANMAT (orden 13), en el HOSPITAL ITALIANO DE ROSARIO, sito en la calle Virasoro Nº 1249, ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, por una comisión inspectora de la ex DERM, a fin de controlar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Farmacología Clínica

Que, durante el transcurso del procedimiento, se constató la presencia de hallazgos derivados de la inspección realizada, en presunta infracción a las Buenas Prácticas Clínicas aplicables a los estudios de investigación farmacológica conforme a lo establecido por la Disposición ANMAT Nº 6677/10.

Que, corrido el traslado de las imputaciones a la firma PFIZER S.R.L. mediante plataforma TAD por IF-2023-

149970535-APN-CS#ANMAT (orden 188), presentó el descargo que hace a la defensa de sus derechos, el cual se encuentra agregado mediante IF-2023-151937838-APN-DGA#ANMAT (orden 193).

Que, en dicho descargo indicó que se promovió una investigación sobre el Centro en que se desarrollaba el Estudio Clínico con un informe en el que se le atribuyeron supuestas infracciones que, o se vinculaban con el error al que había sido inducida por la presentación de un documento adulterado en el Estudio Clínico, o bien, faltas que, a su entender, no se correspondían con las obligaciones impuestas por las normas supuestamente infringidas o se trataron de inconsistencias en la registración de información.

Que, por ello, sostuvo que la prosecución del sumario y la eventual aplicación de sanciones resultarían, conforme las normas constitucionales, en una violación al principio de insignificancia y un excesivo rigor formal.

Que, adujo que el Estudio Clínico tuvo por objeto evaluar la eficacia y seguridad de una vacuna de Subunidad Prefusión F desarrollada por PFIZER contra el VRS en infantes nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo.

Que, sostuvo que el Estudio Clínico global de la vacuna estaba en proceso de cierre a nivel mundial y, en lo que respecta al Estudio Clínico que se llevó adelante en el Hospital Italiano de Rosario, ya se encuentra concluido y en proceso de presentarse el informe final.

Que, respecto de los hallazgos detectados por PFIZER y su reporte ante ANMAT conforme al régimen BPC-EFC argumentó que, en el mes de agosto de 2021, en el marco del Estudio Clínico, PFIZER detectó ciertas irregularidades en relación con la participante 040, concretamente, se identificó una discrepancia con la fecha de nacimiento que figuraba los registros.

Que, señalo que dicha irregularidad fue inmediatamente notificada al CEI y que, tras realizar las averiguaciones pertinentes, PFIZER confirmó que los datos no coincidían con los informados por la participante, por lo que notificó inmediatamente a ANMAT de la irregularidad.

Que, indicó que, previo a todo análisis sobre la imputación formulada y su procedencia correspondía señalar que resultan plenamente aplicables al sumario la presunción de inocencia, el principio de bagatela, el principio de culpabilidad, el principio de legalidad y, por derivación, la regla de la tipicidad y la prohibición de la analogía, plazo razonable, entre otros.

Que, asimismo, indicó que las actuaciones no podrían concluir con una aplicación de sanción por el principio de insignificancia o de bagatela, dado que, la aplicabilidad de dicho principio se impone en virtud de la insignificancia que las supuestas infracciones detectadas representan para el bien jurídico protegido por la normativa aplicable, dado que el régimen BPC-EFC tiene como bien jurídico tutelado velar por el avance y evolución de la investigación farmacológica para mejorar la calidad de la atención de la salud de la población y salvaguardar la dignidad de las personas intervinientes.

Que, sostuvo que las imputaciones se limitan, en su mayoría, a cuestiones que hacen al funcionamiento cotidiano del Estudio Clínico y que, en general, resultan irregularidades menores dado qué las inconsistencias que se le imputan no generaron ningún peligro para la salud o dignidad de los participantes.

Que, adujo que, la única falta que se imputa a PFIZER que (de existir) podría tener una significancia mayor, es la relativa al enrolamiento de la participante 040, el cual fue producto de un error inducido por esa misma participante y debidamente reportado y que, aún en ese caso, PFIZER actuó con la mayor de las diligencias para

velar por la salud de la participante y su bebé dado que ninguno de ellos se vio afectado en su salud ni en su integridad física o moral durante el Estudio Clínico.

Que, indicó que, además, la participante en cuestión, fue discontinuada del Estudio Clínico y que, atento ello, se corrigieron y tomaron medidas diligentes y oportunas.

Que, destacó la actitud proactiva de PFIZER respecto del Estudio Clínico y su diligente adopción de medidas correctivas y preventivas conforme al régimen BPC-EFC.

Que, arguyó la arbitraria aplicación del régimen BPC-EFC y la violación de la garantía de no autoincriminación en tanto prohibición de obligar a declarar a un sujeto o persona contra sí mismo dado que fue PFIZER quien, a través de su presentación espontánea, generó las inspecciones y sostuvo que, la única forma en que las disposiciones del régimen pueden tener una interpretación que no conduzca la autoincriminación es considerar el reporte de incumplimientos efectuado en forma oportuna por el Patrocinador como causal de eximición en virtud de que permitir la declaración de una persona previo juramento de decir verdad afecta la garantía del artículo 18 de la CN en cuanto establece que nadie puede ser obligado a declarar contra sí mismo.

Que, en cuanto a las imputaciones en particular señaló respecto de las presuntas infracciones vinculadas a la designación del doctor Mario AGUILAR como IP que dicha falta no constituiría una violación a la sección C.3,3 dado que no implica un defectuoso ejercicio de la responsabilidad del Patrocinador de seleccionar investigadores calificados por formación capacitación y experiencia.

Que, con relación a la presunta infracción a la sección C.3.3 del régimen BPC-EFC afirmó que es erróneo atribuirle un incumplimiento en tanto dicha Disposición únicamente establece que el Patrocinador es responsable de seleccionar Centros de investigación aptos.

Que, en lo que respecta a las presuntas infracciones a la sección C.9 manifestó que se atribuyen a PFIZER distintas conductas sin individualizar a cuál de todas las obligaciones que prevé ese punto corresponderían los incumplimientos y añadió que la firma no omitió comunicar en tiempo y forma eventos relacionados al producto en investigación considerando que fueron deficiencias meramente formales a las que se les dio adecuado seguimiento y monitoreo en el marco del Estudio Clínico alegando que serían faltas menores.

Que, concerniente a las presuntas infracciones a la sección C.11 señaló que no se encuentran individualizadas todas las obligaciones y que ninguna de las conductas aludidas configura un incumplimiento dado que en todo momento PFIZER en su rol de Patrocinador mantuvo procedimientos apropiados para la obtención y el registro de los datos clínicos de los participantes y que en todo caso dichas faltas no imposibilitaron ni obstaculizaron el correcto desarrollo del Estudio Clínico.

Que, indicó respecto de las presuntas infracciones a la sección C.12.2.1 que constituirían irregularidades meramente formales que no generaron efectos nocivos para la salud de los participantes no afectaron la recolección de datos clínicos, ni mucho menos influyó en el correcto desarrollo del estudio.

Que, respecto de las presuntas infracciones a la sección C.8.3 sostuvo que las imputaciones formuladas en este punto se basaron pura y exclusivamente en información solicitada por ANMAT a PFIZER.

Que, seguidamente, planteó la inconstitucionalidad del artículo 3º de la Disposición ANMAT N° 6677/10 y del punto 5 sección a) del régimen BPC-EFC por resultar violatorios del principio de legalidad y uno de sus subprincipios, el de tipicidad, señalando que, según el principio de legalidad o reserva de ley, reconocido en el

artículo 18 de la Constitución Nacional, no es posible la creación de una infracción ni la sanción de una norma legal expresa que las establezca, por lo que al dictar la Disposición en cuestión la Autoridad Sanitaria habría ido más allá de lo que la ley permite pues creó un tipo de infracción sin fundamento en ley del Congreso.

Que, finalmente ofreció prueba documental, informativa, testimonial y pericial médica y reservó su derecho de ampliación del descargo y dejó planteado el caso federal solicitando, en último lugar, se archiven las actuaciones sin sanción.

Que, en similares términos el Dr. Clemente Fernando Miguel AGUILAR, que fue notificado mediante NO-2024-51315347-APN-CS#ANMAT (orden 224), presentó el descargo que hace a la defensa de sus derechos, el cual se encuentra agregado mediante IF-2024-96092736-APN-CS#ANMAT (orden 230).

Que, en su descargo sostuvo que, al tomar conocimiento de los hechos, cada desvío y/u observación fue informada a esta Administración cumpliendo con su respectivo deber y se tomaron las medidas necesarias para las correcciones.

Que, adujo el Investigador Principal que, en todos los casos, las infracciones imputadas son supuestas faltas que no han afectado la salud o la integridad física o psíquica de los participantes, y resaltó que la vacuna fue aprobada con posterioridad por ANMAT.

Que, argumentó que la instrucción del sumario tuvo lugar con motivo de la actitud diligente del Investigador Principal, que incumplió con los deberes a causa de que un participante, por propia voluntad, manipuló un documento de identidad con el fin de ingresar al Estudio Clínico; ello se determinó, como resultado de una investigación de ANMAT, mediante el cual se constató que la participante 040 había adulterado un documento de identidad, para poder obtener inmunidad para su hijo.

Que, afirmó, asimismo, que el resto de las sanciones que se le imputan son inconsistencias meramente formales, por lo que las aplicaciones de sanciones para el Investigador Principal resultarían una violación al principio de insignificancia y un excesivo rigor formal, dado que habría una inexistencia de daños a los bienes jurídicos protegidos por la normativa aplicable porque los hechos imputados son circunstancias que se suscitan en el desarrollo cotidiano de todo Estudio Clínico.

Que, manifestó seguidamente que el 24 de septiembre de 2020, esta Administración Nacional emitió la Disposición ANMAT N° O 7240/20 mediante la cual dispuso la autorización a PFIZER a realizar el Estudio Clínico y que en septiembre de 2021 este contrato fue enmendado para designar al Dr. Mario AGUILAR como el nuevo Investigador Principal en reemplazo del Dr. Clemente F. M. AGUILAR que se encontraba de licencia médica.

Que, destacó que el Estudio Clínico, que ya se encuentra concluido, determinó un criterio estadístico de éxito para prevenir la enfermedad respiratoria grave asociada al VRS en todas las etapas hasta 180 días, además RSVpreF demostró eficacia en prevenir hospitalizaciones relacionadas con VRS y que la vacuna objeto del Estudio Clínico fue aprobada por ANMAT.

Que, indicó que en el mes de agosto de 2021 se detectó irregularidad en el participante 040 de un monitoreo de Historia Clínica se identificó una discrepancia en la fecha de nacimiento de la participante 040 con la que figuraba en los registros del sistema de Laboratorio del Hospital Italiano de Rosario - Centro 1194 y que el CEI, confirmó que la participante 040 había adulterado la fecha de su nacimiento para poder participar del estudio, como corolario de ello, se procedió a re-entrenar al personal, y se implementó una plataforma de autenticación,

otorgada por el Gobierno Nacional, para validar las identidades de los participantes de los estudios clínicos.

Que, asimismo, adujo que, desde el 31 de agosto al 02 de septiembre de 2021, se instruyó una inspección que arrojó como resultado final una serie de observaciones, las cuales fueron todas y cada una de ellas corregidas y subsanadas; asimismo se reentrenó al personal.

Que, también señaló que, como consecuencia de lo actuado se llevó a cabo un dictamen jurídico, el cual remite a las observaciones detalladas oportunamente en el informe Técnico Final, las cuales fueron corregidas y enmendadas en su momento y convalidadas por PFIZER y ANMAT.

Que, argumentó que la doctrina entiende que la unidad de derecho represivo y las garantías incitas del Estado de Derecho conducen a la aplicabilidad de los principios del derecho penal sustantivo por lo que entiende que resultan plenamente aplicables al sumario la presunción de inocencia, el principio de bagatela, el principio de culpabilidad, el principio de legalidad, la regla de la tipicidad y la prohibición de la analogía, plazo razonable, entre tantos.

Que, por ello, en virtud de la aplicación del principio de bagatela jurídica y la insignificancia, consideró que solo se podría sancionar aquella conducta que implicara una lesión a un bien jurídico y que aquí el principal bien jurídico a tutelar son los derechos personalísimos de los participantes del Estudio, tales como la vida y la integridad física, los cuales no han sido vulnerados.

Que, consideró que los hechos que se le imputan ni siquiera rozan con la falta de negligencia de su parte o de sus colaboradores, sino que son sólo imputables a un participante, quien actuó dolosamente, y el resto, son simplemente errores del normal desarrollo en la labor diaria, los cuales, al ser detectados se subsanaron, lo que habla de un exceso de formalismo ritual manifiesto, en tanto, no se ha indicado que alguna de las cuestiones planteadas haya ocasionado daño a la salud de los participantes del estudio.

Que, destacó, que la falta de notificación del cambio de investigador que, en las carpetas del Estudio Clínico de la que surge el nombre del Dr. Mario AGUILAR como Investigador Principal en reemplazo del Dr. Clemente AGUILAR (de licencia médica), no constituiría una violación a la sección C.3.3 en virtud de que la falta de documentación que se imputa no implicaría un defecto en el ejercicio de la responsabilidad porque ambos son calificados por su formación, antecedentes , capacitación y experiencia.

Que, respecto de las infracciones con relación a la Historia Clínica, adujo que ninguna norma obliga a los Patrocinadores a contratar un Centro de investigación que tenga un sistema determinado de almacenamiento de datos y, en cuanto a la infracción a la Sección 9 del Régimen de BPC-EFC (Falta de registro en la Historia Clínica) indicó que las faltas fueron corregidas y subsanadas mientras se desarrollaba el Estudio Clínico.

Que, en lo que respecta a las presuntas infracciones a la Sección C.11 sostuvo que, en todo momento, se mantuvo el procedimiento apropiado para la obtención y registro de los datos clínicos de los participantes conforme los lineamientos aprobados por esta ANMAT.

Que, concerniente a las presuntas infracciones a la Sección C.12 argumentó que fueron subsanadas oportunamente.

Que, asimismo, en los casos previstos en la sección C. 2.3, 2.4, 2.5, 5, 8, 3, 11, 12.2.1 (b) (i) (ñ) (w) manifestó que constituirían irregularidades meramente formales que no generarían efectos nocivos para la salud de los participantes.

Que, seguidamente y, para el caso que las conductas atribuidas constituyeran una infracción al Régimen BCP-EFC, planteó la inconstitucionalidad del artículo 3º de la Disposición ANMAT Nº 6677/10 que resultan violatoria del principio de legalidad y uno de sus subprincipios, la tipicidad, atento que, según el artículo 18º de la Constitución de la Nación Argentina no es posible la creación de una infracción ni la sanción de una norma legal expresa, de ello se desprende el mencionado principio de tipicidad que importa la obligación de que sea la norma legal la que describa la conducta infractora y las características de la sanción que le corresponde en forma previa al hecho investigado.

Que, finalmente, ofreció prueba documental y testimonial, dejó planteado el caso federal solicitando, en último lugar, que se archiven las actuaciones sin sanción.

Que, por IF-2024-40952242-APN-DERM#ANMAT (orden 204) la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos (DICGRM), evaluó los descargos presentados por el Patrocinador y por el IP, así como también se expidió sobre la gravedad de las faltas.

Que, indicó el área técnica, con respecto al descargo presentado por el Patrocinador que no presentó la documentación solicitada en el punto 2.2 y 8.7 de la sección B que establece cuándo y qué presentar en caso de cambio en el estudio y recalcó que el punto 3.3 de la sección C dispone que el Patrocinador es responsable de seleccionar al investigador principal.

Que, señaló que el Patrocinador reconoció que la notificación se realizó el 11 de septiembre de 2021, con posterioridad a la realización de la inspección que tuvo lugar entre el 31 de agosto y el 02 de septiembre de 2021.

Que, contestó que PFIZER reconoció haber seleccionado un Centro que carecía de una base de datos unificada en una Historia Clínica Única, circunstancia que dificultó el cruce de información y tuvo como consecuencia los hallazgos 21 y 27, vinculados al incumplimiento del punto 11.1, sección C.

Que, asimismo, consideró válido el descargo realizado referido al incumplimiento del punto 9.

Que, en cuanto al incumplimiento de los puntos 12.2.1 (b) (i) expresó que es responsabilidad del Patrocinador monitorear la existencia de dicho documento antes del inicio del estudio.

Que, con respecto al incumplimiento del punto 12.2.1 (ñ), sostuvo que la normativa solicita el archivo de la planilla de delegación de funciones y argumentó que no constituye un excesivo rigor formal la omisión de consignar la designación del nuevo IP ya que dicha planilla se denomina “planilla de delegación de funciones del INVESTIGADOR y su equipo” como lo establece la normativa aplicable.

Que, relativo al incumplimiento del punto 12.2.1 (w) contestó que el Patrocinador es el responsable de establecer y documentar un plan de monitoreo del que la normativa solicita su archivo en el Centro.

Que, manifestó que el Patrocinador reconoció en su descargo que su POE para la “Selección, Preparación e Iniciación del Centro de Investigación” incumplía lo establecido por la normativa argentina y que, por cuestiones logísticas y discrepancias en la normativa a nivel global, enviaron la medicación antes de que los Centros sean iniciados.

Que, destacó que el primer envío del producto en investigación fue recibido el 12 de febrero 2021 por personal no delegado debido a que la planilla de delegación de funciones del investigador y su equipo fue confeccionada el 30 de marzo 2021.

Que, posteriormente, se refirió a la gravedad de las faltas e indicó que debían considerarse muy graves en el contexto de la inspección, los incumplimientos los puntos 2.2 y 8.7 de la sección B, ya que el subinvestigador puesto en reemplazo del investigador principal autorizado por esta ANMAT estaba conduciendo y siendo el responsable del Ensayo Clínico sin que esta Administración estuviera al tanto de la situación.

Que, se señaló que la inclusión errónea en el estudio de un sujeto participante menor de edad y de una mujer embarazada constituyó una falta de carácter muy grave, la cual incluso pudo haber finalizado como una falta crítica.

Que, finalmente, declaró que el envío de un producto en investigación a un Centro que no fue iniciado, y que dicha medicación fuera recibida por personal no delegado en el estudio, implica riesgos en la manipulación y la conservación de estos fármacos que luego serían utilizados en los sujetos participantes, lo que consideró una falta muy grave, que también pudo haber finalizado como una falta crítica.

Que, mediante IF-2024-140106510-APN-DERM#ANMAT (orden 234) se refirió en iguales términos al descargo presentado por el Investigador Principal.

Que, analizadas las actuaciones, surge que, en el marco del Ensayo Clínico denominado: “Ensayo de fase 3, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de una vacuna de subunidad prefusión F contra el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en infantes nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo”, patrocinado por la firma PFIZER S.R.L. junto con el Dr. Clemente Fernando Miguel AGUILAR como Investigador Principal, se advirtieron incumplimientos a las Buenas Prácticas Clínicas impuestas por la Disposición ANMAT N° 6677/10, las que dieron origen al sumario en el cual tanto el Investigador Principal como el Patrocinador esgrimieron sus defensas.

Que, preliminarmente, corresponde expedirse respecto del planteo de nulidad del artículo 3º de la Disposición ANMAT N° 6677/10 y del punto 5 sección A del régimen BPC-EFC pretendido por el Patrocinador.

Que, es necesario señalar que la Disposición ANMAT N° 6677/10 fue dictada en ejercicio de la potestad reglamentaria conferida a esta Administración Nacional por leyes nacionales que regulan su competencia en materia sanitaria y permite establecer los tipos de infracciones administrativas y sus correspondientes sanciones dentro del ámbito regulado.

Que, en el ámbito administrativo, las autoridades competentes están facultadas para definir y reglamentar conductas constitutivas de infracciones administrativas, como en el caso de la Disposición ANMAT Nº 6677/10, la que establece las infracciones aplicables en el marco de las Buenas Prácticas Clínicas.

Que cabe destacar que la Disposición ANMAT N° 6677/10 no crea una infracción nueva, sino que desarrolla y detalla las infracciones contempladas o autorizadas por la legislación vigente por lo que, la alegación de que el artículo 3º de la Disposición ANMAT N° 6677/10 y del punto 5 sección A del régimen BPC-EFC en cuestión vulnera el principio de legalidad y tipicidad y resulta, por ende, inconstitucional, carece de fundamento jurídico sólido y deviene en infundada.

Que, seguidamente, en cuanto a la alegación de los imputados respecto de una presunta vulneración de la garantía de no autoincriminación, concebida como la prohibición de obligar a una persona a declarar en su contra, corresponde señalar que no resulta aplicable en el caso pese a que el Patrocinador y el Investigador Principal sostienen que, a partir de su propia actitud proactiva manifestada en su presentación espontánea, se originaron las inspecciones que derivaron en el posterior sumario dado que tal circunstancia no configura una violación de dicha

garantía en tanto el administrado tiene la obligación legal de informar los desvíos que se produzcan en el marco de un Ensayo Clínico y de colaborar con esta ANMAT, lo cual comprende la entrega de informes y la puesta a disposición de la documentación que le sea requerida; esta obligación de cooperación, que persigue asegurar la calidad e integridad de los datos y proteger los derechos y la seguridad de los participantes, no impide que las pruebas obtenidas en los procedimientos de fiscalización puedan ser valoradas en un eventual procedimiento sancionador cuando constituyan indicios de infracción a la normativa aplicable.

Que, en pos de ello, es necesario señalar que no es posible afirmar, como regla general, que una prueba proveniente de un informe de EAS, que resulta obligatoria a fin de llevar acabo el Ensayo Clínico conforme a derecho, no pueda ser empleada en un ulterior sumario, dado que tal postura entra en conflicto con otros principios constitucionales como lo son los de razonabilidad y justicia, máxime teniendo en cuenta que existen en juego derechos personalísimos del ser humano como el derecho a la vida y a la integridad física y el derecho a la autodeterminación sobre la salud.

Que, cabe poner de resalto lo afirmado por el Dr. ALVAREZ ECHAGÜE en cuanto a que "…no puede establecerse como principio general que toda prueba obtenida durante un proceso de verificación y fiscalización no puede ser utilizada en un proceso sancionador posterior, ya que ello aparece reñido con los criterios de razonabilidad y justicia que deben guiar a todo ordenamiento jurídico." (Alvarez Echagüe, "Análisis del derecho constitucional a no declarar contra sí mismo y su aplicación en el derecho sancionador tributario a partir de la doctrina y jurisprudencia española, estadounidense, argentina y del Tribunal Europeo de Derechos Humanos.")

Que, el derecho a no autoinculparse no es absoluto y puede ser atenuado en ciertos casos en el ámbito administrativo, en situaciones donde la Administración Pública necesita obtener datos para garantizar el cumplimiento de normas y proteger la salud de participantes del estudio, por lo cual si esta Administración Nacional no pudiera usar la información aportada por el sumariado para fiscalizar el correcto desarrollo de un Ensayo Clínico en el que se encuentra implicada la salud de los participantes e imponer las sanciones que correspondieren, en su caso, sería imposible asegurar el cumplimiento de la normativa sanitaria vigente dado que, tal como lo afirma el Dr. GOMEZ TOMILLO, "Si se cierra el paso por completo a la posibilidad de sancionar utilizando la información obtenida con compulsión los administrados no estarían incentivados a cumplir con el ordenamiento jurídico, puesto que tan sólo se arriesgan a tener que cumplirlo si son descubiertos." (Gómez Tomillo, M. (2022). Los derechos a no declarar contra sí mismo, a no declararse culpable y a guardar silencio en procedimiento de inspección o supervisión administrativa previos a un procedimiento sancionador o penal. Estudios Penales y Criminológicos, 42, 1-33. https://doi.org/10.15304/epc.42.8069).

Que, consecuentemente, es necesario destacar que, en el marco de un Ensayo Clínico, esta Administración tiene la obligación de fiscalizar el cumplimiento de la normativa sanitaria para proteger la vida y salud de los participantes; si se permitiera al sumariado ampararse en el derecho absoluto a no autoinculparse para negar información objetiva y técnica, la autoridad perdería toda capacidad de fiscalización, lo que tornaría ilusoria la garantía constitucional de protección de la salud pública.

Que, en lo que respecta a las defensas planteadas, tanto el Patrocinador como el Investigador Principal manifestaron, en relación con las faltas imputadas en el ITF, que los participantes del estudio no vieron comprometida su salud ni su integridad física o moral, que tales faltas fueron oportunamente corregidas y que se adoptaron medidas diligentes para su subsanación, sosteniendo además que se trataría de irregularidades de carácter meramente formal, carentes de efectos nocivos para la salud de los participantes; corresponde destacar que las faltas imputadas en las actuaciones revisten un carácter formal y son infracciones cuya verificación supone, como regla, la responsabilidad del infractor sin que requiera la producción de un daño concreto sino

simplemente “pura acción” u “omisión”; por ello, su apreciación es objetiva y se configura por la simple omisión que basta por sí para violar las normas (conf. ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. s/ infracción Ley 16.463, CSJN, 20/11/2001.).

Que, la responsabilidad en el derecho administrativo posee un carácter objetivo, es decir que, producido un hecho material, se atribuye responsabilidad a su autor o responsable, independientemente de que haya actuado con dolo o con negligencia, resultando ello indiferente para la configuración de la infracción.

Que, por ello, ante la alegación de ambos sumariados, concerniente a que al no existir daño concreto en la salud de los participantes no habría presupuesto de responsabilidad, es necesario señalar que el derecho administrativo sancionador se ocupa de eliminar o reducir las situaciones de riesgo, a diferencia del penal, en el cual el criterio elegido es el derecho lesionado y la sanción aparece en el momento en que sería inútil el puro resarcimiento porque se han atacado previamente bienes jurídicos esenciales o superiores.

Que, es dable destacar lo afirmado por autores como Fernando Alfredo UBIRÍA, “si el sistema permaneciera impávido ante la inminencia de un daño o de su agravación, si sólo se 'activara' cuando se produce el perjuicio, importaría tanto como crear el derecho de perjudicar (Derecho de daños en el Código Civil y Comercial de la Nación, Buenos Aires, Abeledo Perrot, 2015, p.32.)

Que, atento lo manifestado, la defensa intentada por los sumariados no resulta aplicable, dado que no se los puede eximir de responsabilidad en virtud de que, pese que el principio de culpabilidad es uno de los principios más importantes del derecho penal, su concepción se distingue en el derecho administrativo sancionador dado que la culpabilidad exigible en las infracciones administrativas es distinta a la penal en virtud de que en el campo administrativo sancionador las normas del ordenamiento jurídico protegen los intereses públicos que se presentan en situaciones objetivas en que queda reflejada la infracción administrativa, como consecuencia de una acción u omisión imputable a su autor por imprudencia, negligencia o ignorancia inexcusable.

Que, en virtud de lo expuesto, no puede excusarse el obrar de los sumariados pese a que tomaron medidas correctivas para prevenir y/o subsanar cada una de las infracciones citadas en el ITF, dado que, como se afirmó, la responsabilidad no requiere la existencia de un daño concreto derivado del comportamiento irregular y es el simple incumplimiento y no su resultado lo que realmente le interesa al derecho administrativo sancionador, por ello, es fundamental un derecho preventivo para intentar impedir que la lesión a los bienes jurídicos se efectivice.

Que, en ese sentido, la Corte Suprema de Justicia de la Nación 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 c/Estado Nacional).

Que, concerniente a lo alegado por los sumariados en cuanto a la aplicación del principio de bagatela o de insignificancia basado en la mínima relevancia que las supuestas infracciones podrían representar para el bien jurídico protegido por la normativa aplicable con el objeto de dejar sin efectos el sumario, corresponde señalar que tal como se indicó en los párrafos anteriores el bien jurídico tutelado es la salud de los participantes del estudio y que atendiendo a las infracciones detectadas y su gravedad no resulta procedente la aplicación de dicho principio.

Que, respecto de la prueba ofrecida se destaca que no es deber de esta Administración dar respuesta puntual a

todas o cada una de las cuestiones que las partes alegan o introducen en los procesos, sino sólo a aquellas que son pertinentes y útiles a fines de fundar la resolución de que se trate y, en el caso en cuestión, la prueba mencionada no significaría una diferencia en la decisión final atento la objetividad de las faltas.

Que, en consecuencia de lo manifestado, se concluye que las constancias de la causa permiten corroborar los hechos que han dado origen al expediente, debiendo haber cumplido los sumariados con la normativa en forma previa y en todo momento, como así también que la conducta reprochada se encontraba prohibida por la normativa, y que no ha existido una causal de justificación que encuentre amparo legal para excusar a los encartados por su obrar antinormativo, resultando su conducta antijurídica, máxime si se tiene en cuenta que es su deber conocer y respetar la normativa que rige la actividad que desarrolla.

Que, en cuanto a lo alegado por los sumariados con referencia a que se atribuyó el incumplimiento del punto 9 de la Sección C de diferentes conductas sin individualizar a cuál de todas las obligaciones corresponderían los incumplimientos, es válida la afirmación de los sumariados por cuanto corresponde dejar sin efecto tal imputación.

Que, respecto de la calificación de las faltas cabe señalar que los hallazgos de la inspección ocurrieron en varias áreas de los procesos de las Buenas Prácticas clínicas tales como falta de documentación, falta o retrasos en los registros y desvíos de monitoreo, así como la falta de comunicación de que el subinvestigador estaba conduciendo el Ensayo Clínico, la errónea inclusión de un sujeto participante menor de edad y una embarazada en el estudio y el envío de un producto en investigación a un Centro que no había sido iniciado y su consecuente recepción por personal no delegado, todas pautas requeridas para llevar a cabo el estudio según lo establecido por la Disposición ANMAT N°6677/10, lo que permite calificar las faltas analizadas en el sumario como muy graves y graves conforme lo señalado por la DICGRM.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, la Dirección de Asuntos Jurídicos y la Coordinación de Sumarios han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Impónese a la firma PFIZER S.R.L., (CUIT N° [redacted], en su calidad de Patrocinador del Ensayo Clínico autorizado por Disposición ANMAT N° 7 micilio constituido en la calle Leandro N ALEM 882, piso 13º de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires una multa de PESOS UN MILLÓN ($ 1.000.000.-) por haber infringido la Sección B punto 2.2 y punto 8.7 (b) y Sección C puntos 3.3; 8.3, 11 y 12.2.1 (b), (i), (ñ), (w) de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

ARTICULO 2º.- Impónese al Dr. Clemente Fernando Miguel AGUILAR, (CUIT N° [redacted], en su calidad de Investigador Principal del Ensayo Clínico autorizado por Disposición AN 20, con

domicilio constituido en la calle Riobamba 1995, de la Ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe y domicilio electrónico en [redacted] una multa de PESOS UN MILLÓN ($ 1.000.000.-) por haber infringido la Sección C puntos 2.3; 2.4; 2.5; 5; 8.3, 11 y 12.2.1 (b), (i), (ñ), (w) de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

ARTÍCULO 3º.- Hágase saber a los sumariados que podrán interponer recurso de apelación por ante esta A.N.M.A.T. con expresión concreta de agravios y dentro de los 30 (treinta) días hábiles de habérseles notificado el acto administrativo (conforme artículo 25 bis de la Ley N° 19.549), el cual será resuelto por la autoridad judicial competente; en caso de no interponer el recurso, el pago de la multa impuesta deberá hacerse efectivo dentro de igual plazo de recibida esa notificación.

ARTÍCULO 4º.- Comuníquese al Ministerio de Salud.

ARTÍCULO 5º.- Notifíquese mediante copia certificada de la presente a la Coordinación Contable y Ejecución Presupuestaria dependiente de la Dirección General de Administración, para su registración contable.

ARTÍCULO 6º.- Anótese la sanción en la Dirección de Gestión de Información Técnica.

ARTÍCULO 7º.- Regístrese. Por Mesa de Entradas notifíquese a los interesados a los domicilios mencionados, haciéndoles entrega de la presente disposición. Dese a la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, a la Dirección de Gestión de Información Técnica, a la Coordinación de Sumarios y a la Dirección de Asuntos Jurídicos a sus efectos.

EX-2021-78001795-APN-DERM#ANMAT

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2025.09.11 22:07:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.09.11 22:07:58 -03:00