



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 00371

BUENOS AIRES, **18 DE ENERO DE 2016.-**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0002-000146-14-2, del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Pharm-Olam International S.R.L., en representación de Aurinia Pharmaceuticals Inc., solicita autorización para efectuar el Ensayo Clínico denominado: Estudio aleatorizado, controlado, doble ciego para comparar la eficacia y seguridad de voclosporina (23.7 mg dos veces al día, o 39.5 mg dos veces al día) con placebo para lograr la remisión en pacientes con nefritis lúpica activa. (AUR-VCS-2012-01). Protocolo Enmienda 2/05-marzo-2014.

Que encontrándose en evaluación el expediente, mediante archivos identificados como "04/02/2015 04:31:39 P.M. - INFORME OBJECION DEM.PDF; 04/05/2015 01:51:29 P.M. - INFORME OBJECION DEM.PDF y 29/06/2015 09:53:16 A.M. - INFORME OBJECION DEM.PDF", la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, (DERM-INAME), realizó observaciones y solicitó aclaraciones e información adicional.

Que en lo pertinente, entre las observaciones realizadas, la mencionada área técnica consideró que desde los aspectos farmacológicos no se ha aclarado la específica situación de la no realización del monitoreo terapéutico (seguimiento de las concentraciones plasmáticas de la dosificación en los



pacientes) y por todo lo expuesto en los aspectos clínicos se recomienda denegatoria para la realización del presente estudio.

Que asimismo, sobre la base de la información disponible y aportada por el propio patrocinador , la DERM advierte que de acuerdo a: Los aspectos farmacológicos: a) En la documentación adjuntada en 27/05/2015 03:09:03 P.M. - RESPUESTA DE OBJECION.PDF, ante la solicitud de aportar las constantes de eliminación y vidas medias del modelo multicompartmental, no se ha dado respuesta a la misma, habiéndose informado otros indicadores farmacocinéticos, entre los cuales figura la vida media con diferentes dosis, puntualmente en los días 1 y 13. Esto no se ajusta a lo requerido oportunamente; b) Tampoco se da una clara respuesta a la solicitud de que se aporten las concentraciones máximas no tóxicas y concentraciones mínimas eficaces, considerando que el mismo patrocinador ha expresado dos puntos: "Igual que otros inhibidores de la calcineurina (ICN), la voclosporina (VCS) es un fármaco con índice terapéutico muy variable a nivel farmacocinético y estrecho a nivel farmacodinámico". Este aspecto, de acuerdo a la regulación vigente (Disp. ANMAT 3185/99; Disp. ANMAT 5040/06; Disp. ANMAT 1746/07 y Disp. ANMAT2446/07) debe encontrarse claramente cuantificado, en coincidencia con lo establecido por esta Administración respecto de la definición del concepto de ventana terapéutica estrecha (Disp. ANMAT 3185/99; inciso B; punto 4). Habida cuenta de lo expresado en los dos puntos anteriores, no se ha aclarado la específica situación de la no realización del monitoreo terapéutico (seguimiento de las



concentraciones plasmáticas de la dosificación en los pacientes) y en los aspectos clínicos: Inclusión de pacientes con Nefritis Lúpica clase IV primer episodio: Se recomienda el uso de la ciclosporina, la cual tiene el mismo mecanismo de acción que la voclosporina, en nefritis lúpica con proteinuria severa persistente después de la terapia de inducción o intolerancia a otras drogas inmunosupresoras (Cyclosporine in lupus nephritis: assessing the evidence, Nephrol dial Transplant 2009 24: 15-20 doi: 10.1093/ndt/gfn565, 13 october 2008;); Guías Clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas, Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) Lupus Eritematoso sistémico 2011), por lo tanto no corresponde su administración en NL clase IV primer episodio; Inclusión de pacientes con Nefritis Lúpica clase V pura con proteinuria en rango no nefrótico. Habida cuenta que guías internacionales recomiendan: -reservar los inmunosupresores para proteinurias importantes (rango nefrótico) y para las manifestaciones extrarrenales del lupus sistémico (KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, Vol 2 | Supplement 2 | June 2012, Chapter 12: Lupus nephritis); -NL clase V y proteinuria en rango nefrótico: iniciar prednisona a 0,5 mg/kg/día y MMF 2-3 gms/vía oral/día (nivel A) (American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 6, June 2012, pp 797-808)). No se considera adecuada la inclusión de pacientes con nefritis lúpica clase V pura con proteinuria en rango no nefrótico; el tratamiento de la NL clase IV consiste en una fase de inducción de 6 meses aproximadamente, seguida de



una fase de mantenimiento hasta los dos años del inicio de la terapia. Tal como manifiesta el patrocinador en 19/02/2015 12:33:16 P.M. - RESPUESTA DE OBJECION.PDF: "Por lo tanto, en el estudio de Fase 2 de Aurinia (AUR-VCS-2012-01) suspendemos la voclosporina en todos los pacientes a las 48 semanas, y realizamos un nuevo análisis de orina en la semana 50." No se considera apropiado el cese de la administración de la molécula ensayada a mitad de la duración total del tratamiento habitual; Posibilidad de recidiva de la proteinuria al suspender la medicación del estudio: Habiendo manifestando el patrocinador, en 19/02/2015 12:33:16 P.M. - RESPUESTA DE OBJECION.PDF: "En cuanto a la recurrencia de proteinuria, Aurinia cree que hay dos mecanismos por los que la proteinuria se verá reducida por la voclosporina: 1. Reducción de la actividad de la enfermedad mediante un efecto inmunosupresor de las células T; 2. Un efecto directo en los podocitos que resulta en la estabilización de estas células. No es clara la contribución de cada efecto en la reducción de la proteinuria. Por lo tanto, en el estudio de Fase 2 de Aurinia (AUR-VCS-2012-01) suspendemos la voclosporina en todos los pacientes a las 48 semanas, y realizamos un nuevo análisis de orina en la semana 50. Todos los pacientes continuarán recibiendo MMF y corticosteroides durante este tiempo para minimizar el rebote inmunológico. Esto nos ayudará a cuantificar el efecto relativo del fármaco en los podocitos." Y de acuerdo a: "El resultado antiproteinúrico de la ciclosporina puede explicarse por sus efectos directos sobre los podocitos y no por sus acciones sobre los linfocitos T."(Proteinuria and Immunity — An Overstated



Relationship? Peter W. Mathieson, Ph.D. Academic Renal Unit, University of Bristol and Southmead Hospital - both in Bristol, United Kingdom. N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2492-4), al poseer la voclosporina el mismo mecanismo de acción que la ciclosporina, el cual resulta en una inhibición de la proteinuria de carácter transitorio, es esperable la posibilidad de recidiva de la proteinuria con el cese de la administración.

Que habiendo analizado las respuestas y la documentación acompañada por la recurrente por medio de los siguientes archivos (19/02/2015 12:33:16 P.M. - RESPUESTA DE OBJECION.PDF; 27/05/2015 03:09:03 P.M. - RESPUESTA DE OBJECION.PDF y 11/08/2015 11:45:11 A.M. - RESPUESTA DE OBJECION.PDF), el DERM-INAME considera que no resultan plenamente satisfactorias con relación a las objeciones oportunamente efectuadas.

Que la DERM, luego de analizar la información disponible junto a la aportada por el patrocinador, realizó el informe técnico final que obra en el archivo identificado como (17/11/2015 11:12:24 AM INFORME ACEPTACION DEM.PDF) aconsejando no realizar el ensayo clínico en Argentina.

Que cabe destacar que tal como se desprende del texto normativo contenido en la Sección A (Generalidades), punto 3.2 de la Disposición ANMAT 6677/10, esta Administración Nacional, a través del área técnica que evalúa la información y documentación presentada, se encuentra facultada a rechazar la autorización de un Protocolo cuando razones debidamente fundamentadas así lo ameriten.



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

DISPOSICIÓN N° 00371

Que en consecuencia, por las razones expuestas, corresponde denegar de la autorización del estudio clínico mencionado.

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

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Deniégate a la firma Pharm-Olam International S.R.L. en representación de Aurinia Pharmaceuticals Inc., la autorización para realizar el estudio clínico denominado: Estudio aleatorizado, controlado, doble ciego para comparar la eficacia y seguridad de voclosporina (23.7 mg dos veces al día, o 39.5 mg dos veces al día) con placebo para lograr la remisión en pacientes con nefritis lúpica activa. (AUR-VCS-2012-01). Protocolo Enmienda 2/05-marzo-2014, por los fundamentos expuestos en el Considerando.

ARTICULO 2º.- Hágase saber al interesado que podrá interponer Recurso de Reconsideración y / o Alzada debidamente fundado, dentro de los 10 (DIEZ) y



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 00371

15 (QUINCE) días hábiles de ser notificado, respectivamente (de acuerdo a los artículos 84, 89 y 94 del Reglamento de Procedimientos Administrativos.

ARTICULO 3º.-Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición. Comuníquese a los investigadores principales propuestos, centros participantes y a el/los Comité de Ética mediante la remisión de una copia de la presente Disposición. Cumplido, archívese.

Expediente N°1-0047-0002-000146-14-2.

DISPOSICION N°


anmat
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 2012091113