



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

### **Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-0002-000082-17-6

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0002-000082-17-6, del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

#### **CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma Bayer AG Representado por Bayer S.A., solicita autorización para efectuar el Ensayo Clínico denominado: Protocolo 17833 “Estudio multicéntrico Fase III, randomizado, doble ciego, controlado del inhibidor del PI3K copanlisib intravenoso en combinación con inmunoterapia estándar en comparación con inmunoterapia estándar en pacientes con recidiva de linfoma no Hodgkin (LNHi)”.

Que encontrándose en evaluación el expediente, mediante archivos identificados como “07/07/2017 04:22:05 P.M. - INFORME OBJECION DEM.PDF y 18/09/2017 04:43:17 P.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 por lo expuesto por protocolo: a) Tanto guías Internacionales (NCCN) como Nacionales (Sociedad Argentina de Hematología) en aquellos pacientes sensibles a Rituximab (CD20 +), recomiendan tratamiento de mantenimiento con Rituximab por 2 años. Se solicita justificación por parte del Patricinador, Comité de Ética e Investigador principal, la rama placebo en la fase de mantenimiento (C7: Copanlisib/placebo) ya que según protocolo refiere lo siguiente: “...La monoterapia copanlisib / placebo (droga del estudio) se administrará desde C7 en adelante. No se administrará una terapia de mantenimiento con rituximab a partir del C7...); b) Adjuntar dictamen del CEI en donde justifique la utilización de placebo inyectable en la fase de mantenimiento; c) La droga de prueba copanlisib (BAY 80-6946) administrada en combinación con inmunoterapia estándar (R-B o R-CHOP) Vs Placebo administrado en combinación con inmunoterapia + Mantenimiento: Copanlisib administrado como monoterapia vs Placebo administrado como monoterapia, con el objetivo de supervivencia sin progresión (SSP).

Que habiendo analizado las respuestas y la documentación acompañada por la firma recurrente por medio de los siguientes archivos “28/08/2017 11:55:43 A.M. - RESPUESTA DE OBJECION.PDF y 13/12/2017 11:32:45 A.M. - RESPUESTA DE OBJECION.PDF” la DERM-INAME considera que no resultan

plenamente satisfactorias con relación a las objeciones oportunamente efectuadas.

Que por todo lo expuesto, en base a la información disponible y aportada por el patrocinador esta Dirección concluye que “Dado que existe un tratamiento alternativo con rituximab (NCCN/ESMO) y que en las Guías tomadas como referencias tienen los mismo objetivos (SSP). El uso de placebo para esta indicación resulta éticamente inaceptable”, 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.

Que en el estudio PRIMA, se evaluó el tratamiento de mantenimiento con rituximab durante dos años en pacientes que realizaron quimioterapia estándar con Linfoma folicular sensible a rituximab. Dicho estudio se observó que en aquellos pacientes que se encontraban en la rama de rituximab, la Supervivencia sin Progresión (SSP) fue de 74.9% vs 57.6% en el grupo control (observación), lo que evidencia que el tratamiento de mantenimiento con rituximab luego del tratamiento quimioterápico prolonga la supervivencia sin progresión.

Que la Guía SAH 2017 indica: Pacientes con  $\geq 1$  criterio del sistema GELF: • R -CHOP/21 x 6 ciclos. (Nivel 1) • R- bendamustina x 6 ciclos. (Nivel 1) • R- CVP/21 x 6 ciclos. (Nivel 1); Luego, y si se obtuvo RC, RP, RCU, puede iniciar mantenimiento con rituximab, una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada 2-3 meses durante 2 años. (Nivel I).

Que al producirse una recaída pueden utilizarse los tratamientos usuales de 1ª línea, incluyendo el inicial, si la recaída se produce luego de más de un año de la respuesta inicial. En el caso de recaídas precoces (<1 año) o agresivas la indicación es utilizar regímenes alternativos al de inicio. Regímenes de tratamiento: El régimen de rescate depende de la eficacia del primer tratamiento. Que en consecuencia, por las razones expuestas, corresponde denegar de la autorización del estudio clínico mencionado.

Que los pacientes que alcanzan remisión luego de la segunda línea de tratamiento se podrían beneficiar con mantenimiento con rituximab, una dosis cada 12 semanas durante 2 años (Nivel 1), y que el presente ensayo presenta una rama placebo en fase de mantenimiento, manifestando que tanto las Guías Nacionales (SAH 2017- evidencia I), como internacionales (NCCN-ESMO) sugieren continuar con mantenimiento con rituximab ya que ha demostrado supervivencia sin progresión de enfermedad, aún en aquellos pacientes refractarios en 1º línea Sensibles a rituximab (población del estudio).

Que el desarrollo de dicho ensayo no se considera aceptable debido a que una rama de participantes permanecerá con tratamiento subóptimo (PLACEBO) considerando las guías de tratamiento mencionadas.

Que la DERM concluye que desde el punto de vista técnico, el estudio no se encuentra en concordancia con lo estipulado en el marco de la Disposición 6677/10, y recomienda al Sr. Administrador no autorizar el protocolo ni los centros, detallados en la parte B, y la importación y exportación de materiales relacionados al estudio, detallados en la parte C.

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 el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Deniégase a la firma Bayer AG Representado por Bayer S.A., la autorización para realizar el estudio clínico denominado: Protocolo 17833 “Estudio multicéntrico Fase III, randomizado, doble ciego, controlado del inhibidor del PI3K copanlisib intravenoso en combinación con inmunoterapia estándar en comparación con inmunoterapia estándar en pacientes con recidiva de linfoma no Hodgkin (LNHi)”, por los motivos vertidos en el considerando de la presente.

ARTICULO 2°.- Hágase saber al interesado que podrá interponer Recurso de Reconsideración y / o Alzada debidamente fundado, dentro de los 10 (DIEZ) y/o 15 (QUINCE) días hábiles de ser notificado, respectivamente (de acuerdo a los artículos 84, y 94 del Reglamento de Procedimientos Administrativos, aprobado por Decreto N° 1759/72 (t.o. 1991).

ARTICULO 3°.-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° 1-0047-0002-000082-17-6