



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-0002-000055-17-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0002-000055-17-3, del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma Worldwide Clinical Trials SRL en representación de Aurinia Pharmaceuticals Inc., solicita autorización para efectuar el Ensayo Clínico denominado: Estudio randomizado, controlado, doble ciego que compara la eficacia y seguridad de Orelvo (voclosporina) (23,7 mg dos veces al día) con placebo en la obtención de una respuesta renal en pacientes con nefritis lúpica activa AUR-VCS-2016-01.

Que encontrándose en evaluación el expediente, mediante archivos identificados como [‘12/05/2017 10:15:44 A.M. - INFORME OBJECCION 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 respecto a los aspectos farmacológicos: a) En la documentación adjuntada en 30/06/2017 01:34:10 P.M. - RESPUESTA DE OBJECCION.PDF, ante el requerimiento de aportar los valores de las constantes de eliminación y vidas medias del modelo multicompartmental, no se ha dado respuesta al mismo. Si bien se establece el concepto de farmacocinética lineal de voclosporina no se da respuesta a los valores de las constantes de eliminación y vidas medias de cada uno de los distintos compartimientos. b) En la documentación adjuntada en 30/06/2017 01:34:10 P.M. - RESPUESTA DE OBJECCION.PDF, tampoco se da una clara respuesta a la solicitud de que se aporten las concentraciones máximas no tóxicas y concentraciones mínimas eficaces. Este aspecto, de acuerdo a la regulación vigente (Disp. ANMAT 3185/99; Disp. ANMAT 5040/06; Disp. ANMAT 1746/07 y Disp. ANMAT 2446/07) 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).

Que respecto a los aspectos clínicos la DERM refirió que: a) 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 Páginas 1 de 3 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.- “2017– Año de las energías Renovables”. Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T. Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 6, June 2012, pp 797–808)). -la mayoría de las pautas sugiere iniciar tratamiento inmunosupresor si hay valores de proteinuria en rango nefrótico (> 3 g / 24 h) (Wilhelmus S, Bajema I, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 904– 913. doi: 10.1093/ndt/gfv102 Advance Access publication 28 April 2015). No se considera adecuada la inclusión de pacientes con nefritis lúpica clase V pura con proteinuria en rango no nefrótico. b) Respecto de la observación referente al criterio de inclusión nro. 4: —se deberá incluir sólo aquellos pacientes que cuenten con biopsia renal realizada dentro de los 6 meses previos a la aleatorización, la respuesta (no modificar este criterio permitiendo como lapso previo aceptado dos años) no cumple con lo establecido por la guía de EMA: —La biopsia debe ser de calidad suficiente para permitir un diagnóstico claro, e idealmente debe realizarse lo más cerca posible de la terapia de investigación y de forma óptima dentro de los 6 meses anteriores a la randomización (26 February 2015 EMA/CHMP/51230/2013), y por lo tanto la respuesta no es satisfactoria. c) Posibilidad de recidiva de la proteinuria al suspender la medicación del estudio: Habiendo manifestando el patrocinador, en 30/06/2017 01:34:10 P.M. - RESPUESTA DE OBJECION.PDF: —los datos del estudio Fase II AURA-LV respaldan el uso de la ciclosporina con respecto a la nefrotoxicidad y la recurrencia de la proteinuria al momento de suspensión de la medicación y —La proteinuria, no se restablece después de la suspensión del fármaco del estudio a las 48 semanas. Esto sugiere un mecanismo posiblemente inmunosupresor más prolongado y duradero para la reducción de la proteinuria. Y de acuerdo a lo recomendado en la bibliografía consultada: —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 ), y —los resultados de un ensayo clínico mostraron que la combinación de prednisona con ciclofosfamida o ciclosporina condujo a una mayor remisión que la prednisona sola, pero la recaída en forma de síndrome nefrótico se produjo significativamente más a menudo después de la ciclosporina que después de ciclofosfamida (Austin HA, III, Illei GG, Braun MJ et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 901– 911). Este último punto adquiere especial relevancia en Nefritis Lúpica Clase V. Al poseer la ciclosporina 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 firma recurrente por medio de los siguientes archivos “[30/06/2017 01:34:10 P.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 “NO SE CONSIDERA FACTIBLE LA REALIZACIÓN DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ARGENTINA”, 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 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 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 Worldwide Clinical Trials SRL en representación de Aurinia Pharmaceuticals Inc., la autorización para realizar el estudio clínico denominado: Estudio randomizado, controlado, doble ciego que compara la eficacia y seguridad de Orelvo (voclosporina) (23,7 mg dos veces al día) con placebo en la obtención de una respuesta renal en pacientes con nefritis lúpica activa AUR-VCS-2016-01, por los fundamentos expuestos en el Considerando.

ARTICULO 2°.- Hágase saber al interesado que podrá interponer recurso de reconsideración y/o alzada, dentro del plazo de diez (10) y/o quince (15) días hábiles respectivamente, contados a partir del día hábil siguiente al de la notificación de la presente, conforme lo establecido en 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° 1-0047-0002-000055-17-3.