SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

N° 351- 2011-J-OPE/INS

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 07 de diciembre de 2011

VISTOS; el recurso de apelación interpuesto por Bristol-Myers Squibb Perú S.A. contra la Resolución Directoral Nº 846-2011-DG-OGITT-OPE/INS emitida por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Acta de Reunión de la Comisión Técnica de fecha dieciséis de noviembre del 2011, Informe Nº 274-2011-DG-OGAJ-OPE/INS emitido por la Oficina General de Asesoría Jurídica; y, oído el Informe Oral del Impugnante en la Audiencia llevada a cabo el veintiocho de noviembre del dos mil once; y;

CONSIDERANDO:

Que, con fecha 14 de abril del 2011, Bristol-Myers Squibb Perú S.A. presentó su solicitud de autorización para la realización del ensayo clínico titulado: **"ESTUDIO DE FASE IIB, MULTICÉNTRICO, RANDOMIZADO, A DOBLE CIEGO, DE BÚSQUEDA DE DOSIS, CONTROLADO CON PLACEBO Y COMPARADOR ACTIVO, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE BMS-945429 EN INYECCIÓN SUBCUTÁNEA CON O SIN METOTREXATO, EN SUJETOS CON ARTRITIS REUMATOIDEA MODERADA A SEVERA Y RESPUESTA INADECUADA AL METOTREXATO", Protocolo IM133-001;**

Que, mediante Resolución Directoral Nº 687-2011-DG-OGITT-OPE/INS de fecha 17 de agosto del 2011, la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica resolvió **NO AUTORIZAR** la realización del Proyecto de Investigación antes citado;

Que, mediante escrito de fecha 14 de setiembre del 2011, Bristol-Myers Squibb Perú S.A. interpuso recurso de reconsideración contra la Resolución citada, proporcionando información adicional y adjuntando nueva bibliografía;

Que, mediante Resolución Directoral Nº 846-2011-DG-OGITT-OPE/INS de fecha 30 de setiembre del 2011, la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica resolvió declarar **INFUNDADO** el recurso de reconsideración, puesto que las nuevas pruebas aportadas por la empresa no desvirtuaban los considerandos de la resolución recurrida;

Que, mediante escrito de fecha 24 de octubre del 2011, la empresa interpone recurso de apelación contra la Resolución Directoral Nº 846-2011-DG-OGITT-OPE/INS sustentado en la causal de diferente interpretación de las pruebas producidas;

Que, el petitorio del Recurso de Apelación es que se declare FUNDADA la misma, y, en consecuencia, se autorice el Proyecto de Investigación, Ensayo Clínico titulado **"ESTUDIO DE FASE IIB,**

MULTICÉNTRICO, RANDOMIZADO, A DOBLE CIEGO, DE BÚSQUEDA DE DOSIS, CONTROLADO CON PLACEBO Y COMPARADOR ACTIVO, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE BMS-945429 EN INYECCIÓN SUBCUTÁNEA CON O SIN METOTREXATO, EN SUJETOS CON ARTRITIS REUMATOIDEA MODERADA A SEVERA Y RESPUESTA INADECUADA AL METOTREXATO", Protocolo IM133-001;

Que, los argumentos de fondo del recurso de apelación deducido por la empresa recurrente son los siguientes:

i) Bristol-Myers Squibb Perú S.A. señala que el diseño del estudio es el éticamente recomendado para este tipo de patologías ya que no deja al paciente sin tratamiento como los diseños en que se compara la droga experimental contra un placebo exclusivamente.

ii) Señala también que los riesgos planteados en el estudio no son desproporcionados a los beneficios posibles y cumplen con el Decreto Supremo Nº 011-2011-JUS - Lineamientos para garantizar el ejercicio de la Bioética desde el reconocimiento de los Derechos Humanos; por el contrario, no aprobar el estudio podría vulnerar los principios establecidos en dicho Decreto Supremo: Principio de autonomía y responsabilidad personal.

iii) Finalmente, Bristol-Myers Squibb Perú S.A. señala que la no autorización estaría en desacuerdo con lo decidido en los países con más elevados estándares de protección al sujeto en el uso de placebo.

Que, los argumentos de fondo del recurso de apelación deducido por la empresa recurrente están sustentados no en cuestiones de puro derecho sino en una diferente interpretación de la prueba producida durante el procedimiento administrativo de autorización de ensayo clínico; razón por la cual el Instituto Nacional de Salud, en ejercicio de la facultad contemplada en el artículo 71º del Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, aprobado por Decreto Supremo Nº 017-2006-SA, conformó una Comisión Técnica mediante Resolución Jefatural Nº 336-2011-J-OPE/INS de fecha veintitrés de noviembre del 2011;

Que, la Comisión encargada de evaluar técnicamente la controversia planteada en el recurso de apelación interpuesto, reunidos sus miembros con fecha dieciséis de noviembre del 2011, acogieron el sustento por las que el ensayo clínico no fue autorizado, concordando con los argumentos expuestos en la resolución que resolvió el recurso de reconsideración; atendiendo a los considerandos que a continuación se detallan:

- *"Considerando que los pacientes con una enfermedad crónica de AR moderada a severa de I a III con limitaciones funcionales, que constituye el criterio de inclusión, y, por lo tanto, de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica – Sociedad Peruana de Reumatología y Guías Internacionales (ambas remitidas por el patrocinador) deberían de recibir un DMARD no biológico o biológico con MTX; en consecuencia, resulta antiético someter a un grupo de pacientes con este diagnóstico a placebo y MTX, tal como lo plantea el estudio".*

- *"En la página 30 del Protocolo de Estudio, primer párrafo se señala que "Por razones éticas, los sujetos en el grupo placebo con MTX comenzarán a recibir BMS 945429 con MTX luego de 24 semanas". Situación que implicaría que en las primeras 24 semanas se incurriría en una conducta antiética en el presente estudio".*

- *"Los resultados previos del ensayo clínico con el mismo producto en investigación de fase IIA, página 24 del Protocolo señala que en dicho estudio se presentaron elevaciones de transaminasa por encima de tres veces del valor normal en 14 de 94*

SECTOR SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

N° 351- 2011-J-OPE/INS

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 07 de diciembre de 2011

pacientes y considerando que existen DMARDS de menor toxicidad, la proporción de pacientes aleatorizados al producto de investigación resulta excesivo con respecto al DMARD biológico de comparación".

- *"El comparador en todo ensayo clínico debe ser "la mejor intervención probada actualmente" (Declaración de Helsinki); situación que no ocurre en el estudio".*
- *"El protocolo planteado no tiene a efectos prácticos un diseño de adición de medicamentos, toda vez que MTX en estos pacientes no ha producido una respuesta terapéutica".*

Que, de otro lado, con fecha veintiocho de noviembre del 2011, la empresa recurrente ejerció su derecho de uso de la palabra, cuyos argumentos se plasmaron en el Acta respectiva; manifestando el Investigador Principal que no había objeciones éticas para anular el ensayo clínico, por el contrario, está permitido desde el punto de vista ético y se encuentra dentro de los estándares de la Liga Europea contra la Artritis Reumatoide (EULAR); remarcando que el paciente en ningún momento dejará de recibir tratamiento; asimismo, señala que todos los brazos tienen tratamiento, no se deja al paciente sin él, se mantiene el medicamento estándar, no hay posibilidades de muerte por ese hecho, si el paciente no responde se puede aplicar otro tratamiento para evitar las posibilidades de deterioro;

Que, los argumentos antes vertidos fueron reiterados mediante Carta de fecha primero de diciembre de 2011, por la cual el Investigador Principal, Carlos Alberto Glave Testino, oficializó la información a que se contrae el considerando precedente; donde remarca que "***el uso de placebo en un estudio sólo está justificado en los casos que no pongan en riesgo la vida de los pacientes y no exista un consenso definitivo sobre el empleo de medicación alternativa a la que el paciente viene recibiendo. En la Artritis Reumatoidea no está establecido en forma definitiva qué medicación es la más apropiada en los casos de falla a los medicamentos sintéticos como el Metotrexato, tal como está reconocido en las Recomendaciones del EULAR y la Guía de tratamiento del ACR. Es por eso que tanto los grupos del EULAR (liga europea) como del ACR (colegio americano) aún realizan estudios y publicaciones en este grupo de pacientes***";

Que, si bien el administrado manifiesta que "(...) ***En la Artritis Reumatoidea no está establecido en forma definitiva qué medicación es la más apropiada en los casos de falla a los medicamentos sintéticos como el Metotrexato;*** sin embargo, en el Algoritmo basado en las recomendaciones de la EULAR, que se adjunta al expediente, se señala que en pacientes en Fase II con factores de pronóstico desfavorables presentes, debe añadirse un fármaco biológico; sin embargo, en el estudio los pacientes

continuarían recibiendo solo MTX, al cual ya tienen una respuesta ineficaz; situación que incluso ha sido confirmada por **BRISTOL MYERS SQUIBB PERÚ S.A.** en su carta de fecha 05 de agosto 2011 durante el procedimiento de autorización del presente estudio; al señalar que los pacientes que ingresen al presente estudio, se encontrarían en Fase II (Fracaso o falta de eficacia y/o toxicidad en Fase I);

Que, mediante Informe N° 274-2011-DG-OGAJ/INS de fecha 07 de diciembre del 2011, la Oficina General de Asesoría Jurídica, con vista a los acuerdos llegados por la Comisión Técnica designada por Resolución Jefatural N° 336-2011-J-OPE/INS , concluye por declarar infundado el recurso de apelación de la empresa por las consideraciones siguientes:

3.5.1 ***Respecto al argumento que el diseño del estudio es el éticamente recomendado para este tipo de patologías ya que no deja al paciente sin tratamiento como los diseños en que se compara la droga experimental contra un placebo exclusivamente.***

Sobre el particular, la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, en la resolución recurrida, ha señalado que las recomendaciones EULAR plantean que el tratamiento de Artritis Reumatoide (AR) debe iniciarse lo más temprano posible, dado que cualquier retraso en el inicio del tratamiento con un DMARD puede llevar o conducir a un peor resultado; esto ocurriría lo cual es opuesto a lo que se plantea realizar en el presente estudio, ***donde un grupo de pacientes en Fase II continuaría con el mismo tratamiento al cual ya tienen una respuesta inadecuada.***

Respecto al uso de terapias de rescate, según ***BRISTOL MYERS SQUIBB PERÚ S.A.,*** *se aplicaría a partir de la semana 13. Situación a la que sumando las 4 semanas de período de lavado, harían un total de 16 semanas en que los pacientes con respuesta inadecuada a MTX solo recibirían MTX; lo cual no está de acuerdo con las recomendaciones EULAR que refiere sobre los beneficios del inicio de un tratamiento temprano.*

De otro lado, la Comisión Técnica ha señalado que resulta antiético someter a un grupo de pacientes con este diagnóstico a placebo y MTX tal como lo plantea el estudio si consideramos que los pacientes con una enfermedad crónica de AR moderada a severa de I a III con limitaciones funcionales, que constituye el criterio de inclusión, y por lo tanto de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica – Sociedad Peruana de Reumatología y Guías Internacionales (ambas remitidas por el patrocinador) deberían de recibir un DMARD no biológico o biológico con MTX.

Asimismo, señala la Comisión que, en la página 30 del Protocolo de Estudio, primer párrafo se señala que "Por razones éticas, los sujetos en el grupo placebo con MTX comenzarán a recibir BMS 945429 con MTX luego de 24 semanas". Situación que implicaría que en las primeras 24 semanas se incurriría en una conducta antiética en el presente estudio.

En este orden de ideas, la afirmación de ***BRISTOL MYERS SQUIBB PERÚ S.A.*** *en relación que el uso de placebo no pone en riesgo la vida de los pacientes ha quedado desvirtuada pues aquél si conlleva un mayor riesgo de progresión de la enfermedad; lo cual es inaceptable desde el punto de vista ético.*

3.5.2. ***Respecto al argumento de la evaluación del riesgo beneficio en general y Principio Bioética de respeto por los derechos del sujeto y autonomía.***

En cuanto a la presunta contravención al principio bioético de respeto por los derechos del sujeto y a su autonomía expuesto en el recurso de apelación se debe señalar que no existe violación a los Principios contemplados en el Decreto Supremo

SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

N° 351- 2011-J-OPE/INS

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 07 de diciembre de 2011

N° 011-2011-JUS por cuanto debe prevalecer, sobre la autonomía, el Principio ético básico de Beneficencia y no Maleficencia, el que implica (i) no causar ningún daño y (ii) maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños[2].

Asimismo, el aludido Principio de Autonomía y responsabilidad personal establece que la autonomía debe estar siempre orientada al bien de la persona humana y nunca puede ir en contra de su integridad.

Por último, tenemos el Principio de Primacía del ser humano y de defensa de la vida física:

> *"**2. Principio de primacía del ser humano y de defensa de la vida física***
> *El interés humano debe prevalecer sobre el interés de la ciencia. La investigación y aplicación científica y tecnológica deben procurar el bien integral de la persona humana. Es la ciencia la que se encuentra al servicio de la persona humana no la persona humana al servicio de la ciencia.*
> *Cualquier investigación realizada en personas humanas considerará la aplicación del principio de lo más favorable para la persona humana, buscar hacer siempre bien y evitar el mal".*

Bajo la perspectiva legal brindada por el Decreto Supremo N° 011-2011-JUS, conforme al análisis contenido en el punto 3.5.1 del presente Informe, no se ha desvirtuado que los riesgos de la participación en el presente ensayo clínico superan los beneficios de la población objeto de estudio puesto que el estudio sí conlleva un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, lo cual es inaceptable desde el punto de vista ético.

3.5.3. ***La no autorización estaría en desacuerdo con lo decidido en los países con más elevados estándares de protección al sujeto en el uso de placebo***

Sobre el particular, la Declaración de Helsinki en su Artículo 10 señala que los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y

---

[2] ***Decreto Supremo N° 011-2011-JUS***
6. Principio de beneficencia y ausencia de daño
La investigación y aplicación científica y tecnológica no debe comportar para el ser humano riesgos y efectos nocivos desproporcionados a sus beneficios

estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

En ese sentido, el Reglamento de Ensayos Clínicos no contempla criterio alguno que condicione o vincule la decisión del país frente a la autorización o no de un ensayo clínico en otros países, teniendo el Instituto Nacional de Salud la responsabilidad de una evaluación técnica integral que tenga por objeto determinar si los beneficios para el sujeto de investigación y/o la sociedad justifican los riesgos del estudio; responsabilidad que no está supeditada al argumento que pretende hacer valer la empresa recurrente como determinante para revocar la resolución recurrida.

Que, un principio cardinal de la investigación que involucra seres humanos es respetar la salud y dignidad de las personas. Las metas de la investigación, si bien importantes nunca deben pasar por encima de la salud, bienestar y cuidado de los participantes en la investigación esto es, el fin no justifica los medios; siendo que, el comparador en todo ensayo clínico debe ser "la mejor intervención probada actualmente" (Declaración de Helsinki), situación que no ocurre en el presente estudio conforme lo ha determinado la Comisión Técnica;

Que, siendo ello así, ante lo opinado por la Comisión Técnica y Oficina General de Asesoría Jurídica; la empresa recurrente no ha aportado evidencia ni argumentos que permitan desvirtuar la opinión técnica de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica contenida en la Resolución Directoral Nº 846-2011-DG-OGITT-OPE/INS, debiendo prevalecer la perspectiva humanista en el sentido que los ensayos clínicos deben realizarse con apego a los más rigurosos cánones técnicos y éticos, exigencia que deviene de los postulados contenidos no sólo en la Declaración de Helsinki sino también en nuestra Constitución Política respecto a la defensa del derecho a la vida y la integridad física de la persona;

Que, conforme a lo previsto en el artículo 218º de la Ley Nº 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General, estando a la expedición de la presente Resolución Jefatural, debe darse por agotada la vía administrativa;

Con las visaciones de la Subjefa y de la Directora General de la Oficina General de Asesoría Jurídica;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley Nº 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General y en ejercicio de las atribuciones establecidas en el inciso h) del Artículo 12º del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud, aprobado por Decreto Supremo Nº 001-2003-SA;

SE RESUELVE:

Artículo 1º.- Declarar **INFUNDADO** el recurso de apelación interpuesto por Bristol-Myers Squibb Perú S.A. contra la Resolución Directoral Nº 846-2011-DG-OGITT-OPE/INS que declaro Infundado su recurso de reconsideración contra la Resolución Directoral Nº 687-2011-DG-OGITT-OPE/INS que resolvió no Autorizar la realización del Proyecto de Investigación, Ensayo Clínico titulado **"ESTUDIO DE FASE IIB, MULTICÉNTRICO, RANDOMIZADO, A DOBLE CIEGO, DE BÚSQUEDA DE DOSIS, CONTROLADO CON PLACEBO Y COMPARADOR ACTIVO, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE BMS-945429 EN INYECCIÓN SUBCUTÁNEA CON O SIN METOTREXATO, EN SUJETOS CON ARTRITIS REUMATOIDEA MODERADA A SEVERA Y RESPUESTA INADECUADA AL METOTREXATO", Protocolo IM133-001**; por las consideraciones expuestas en la presente Resolución.

Artículo 2º.- Dar por agotada la vía administrativa.

SECTOR SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

N° 351- 2011-J-OPE/INS

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 07 de diciembre de 2011

Articulo 3°.- Notificar la presente resolución a la empresa recurrente para los fines pertinentes.

Artículo 4°.- Remitir copia de la presente Resolución a la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica para su cumplimiento y fines pertinentes.

Regístrese y comuníquese

Percy Luis Minaya León
Jefe
Instituto Nacional de Salud

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CERTIFICO: Que la presente copia fotostatica es exactamente igual al documento que he tenido a la vista y que he devuelto al interesado. Registro N°. 1020 Lima 14/12/2011

SR. CARLOS A. VELASQUEZ DE VELASCO