

Cm. 13025

SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N°004 - 2013-J-OPE/INS

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 09 de enero de 2013

VISTOS; el expediente N° 00007257-2012 en el consta el recurso de apelación interpuesto por la empresa **GOTTUZO ASOCIADOS S-A.C.** contra la Resolución Directoral N° 666-2012-DG-OGITT-OPE/INS de fecha 29 de agosto del 2012 emitida por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, el Informe N° 116-2012-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG/MINSA emitido por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas- DIGEMID de fecha 21 de noviembre del 2012, oído el Informe Oral formulado por la Impugnante en la audiencia llevada a cabo el 14 de diciembre de 2012, la Carta de fecha 21 de diciembre de 2012 emitida por la Comisión Técnica designada por Resolución Jefatural N° 417-2012-J-OPE/INS y el Informe N° 02-2013-DG-OGAJ-OPE/INS de fecha 07 de enero de 2013, emitido por la Oficina General de Asesoría Jurídica y;

CONSIDERANDO:

Que, con fecha 06 de marzo del 2012, la empresa **GOTTUZO ASOCIADOS S-A.C.** presentó su solicitud de autorización para la realización del ensayo clínico titulado: "UN ESTUDIO DE FASE III, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO, MULTICENTRICO, DE TITULACIÓN DE LA DOSIS PARA VALORAR LA EFICACIA, LA SEGURIDAD Y LA FARMACOCINÉTICA DE CONIVAPTAN (VAPRISOL) INTRAVENOSO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPONATREMIA EUVOLÉMICA O HIPERVOLÉMICA";



M. MERCADO Z.

Que, mediante el Informe N° 048-2012-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG/MINSA de fecha 08 de mayo de 2012, la DIGEMID señala que de acuerdo a la evaluación realizada al manual del investigador y otras fuentes de información, el perfil de seguridad del producto en investigación CONIVAPTAN (VAPRISOL) del cual se solicita se autorice su realización, se considera en nuestro país como **NO ACEPTABLE**;



M. BARTOLO M.

Que, mediante Resolución Directoral N° 358-2012-DG-OGITT-OPE/INS de fecha 14 de mayo de 2012, la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, la misma que le fuera debidamente notificada a la empresa recurrente, se resolvió **NO AUTORIZAR** la realización del Proyecto de Investigación antes citado, en virtud de la opinión de la DIGEMID como **NO ACEPTABLE** respecto del perfil de seguridad del producto en investigación, opinión que es vinculante de conformidad con el artículo 6° del Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú aprobado por el Decreto Supremo N° 17-2006-SA;

Que, mediante escrito de fecha 07 de junio del 2012, **GOTTUZO ASOCIADOS S-A.C.**, interpuso recurso de reconsideración contra la Resolución Directoral N° 358-2012-DG-OGITT-OPE/INS, proporcionando documentación e información nueva;

Que, la DIGEMID a través de la Nota Informativa N° 120-2012-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG/MINSA de fecha 27 de agosto del 2012 indica que ha considerado la nueva información remitida para la evaluación del perfil de seguridad del producto de investigación CONIVAPTAN (VAPRISOL), la cual no detalla los eventos



adversos ni los parámetros farmacocinéticos en población pediátrica y no detalla el denominador de la población adulta expuesta al producto que ha presentado los eventos adversos en la tabla N° 1 y N° 2, por lo que se ratifica su conclusión de que el perfil de seguridad del producto sigue siendo **NO ACEPTABLE** en población pediátrica;

Que, mediante Resolución Directoral N° 666-2012-DG-OGITT-OPE/INS de fecha 29 de agosto del 2012, 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 desvirtúan los considerandos a de la Resolución recurrida resolvió no autorizar el presente estudio, principalmente en lo que respecta al producto de investigación y asimismo, atendiendo a la opinión vinculante emitida por la DIGEMID expresada mediante la Nota Informativa N° 120-2012-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG/MINSA la cual considera como **NO ACEPTABLE** el producto investigado en población pediátrica, acto administrativo que es debidamente notificado a la recurrente con fecha 04 de setiembre del 2012;

Que, en tiempo hábil, la empresa recurrente mediante escrito de fecha 24 de setiembre del 2012, interpone recurso de apelación contra la Resolución Directoral N° 666-2012-DG-OGITT-OPE/INS, sustentado el mismo en la causal de diferente interpretación de las pruebas producidas;

Que, en este estado ante el pedido de uso de la palabra formulado por la recurrente a través de el Oficio N° 232-2012-GAS presentado con fecha 14 de noviembre de 2012, a efectos de sustentar su recurso de apelación, la Jefatura Institucional mediante el Oficio N° 1860-2012-J-OPE/INS de fecha 22 de noviembre del 2012 responde que previo al señalamiento de fecha, esperará nueva opinión Técnica de la DIGEMID sobre la información complementaria alcanzada por la misma;

Que, a través de la Nota Informativa N° 116-2012-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG/MINSA de remitido con fecha 21 de noviembre del 2012 la DIGEMID señala que de acuerdo a la nueva información presentada por la recurrente para la evaluación del perfil de seguridad del producto de investigación, este se considera **ACEPTABLE DE ALTO RIESGO**;

Que, mediante la Resolución Jefatural N° 417-2012-J-OPE/INS de fecha 12 de diciembre de 2012, se conforma la Comisión Técnica encargada de evaluar técnicamente la controversia planteada en el recurso de apelación interpuesto contra la Resolución Directoral N° 666-2012-DG-OGITT-OPE/INS que declaró Infundado su recurso de reconsideración contra la Resolución Directoral N° 358-2012-DG-OGITT-OPE/INS, respecto del Ensayo Clínico presentado para su autorización;

Que, el 14 de diciembre de 2012, se llevó a cabo la diligencia en la cual la empresa **GOTTUZO ASOCIADOS S.A.C.** ejerció su derecho al uso de la palabra sustentando sus argumentos, en tal acto estuvieron presentes los miembros de la Comisión Técnica encargada de evaluar técnicamente la controversia planteada en el recurso de apelación;

Que, la Comisión Técnica en mención, con fecha 21 de diciembre del 2012 mediante carta S/N°, alcanza sus conclusiones respecto a la controversia planteada en el recurso de apelación;

Que, de acuerdo a los términos del escrito presentado por la empresa **GOTTUZO ASOCIADOS S.A.C.**, el petitorio es que se declare fundado el recurso de apelación interpuesto y en consecuencia se autorice el proyecto de Investigación, Ensayo Clínico, presentado;

De la procedencia del Recurso de Apelación

Que al respecto, evaluado el mencionado recurso de apelación interpuesto podemos señalar que el mismo cumple con los requisitos establecidos por los artículos 207°, 209° y 211° de la acotada Ley de Procedimiento Administrativo General, para considerarse un recurso administrativo de apelación, advirtiendo que ha sido interpuesto dentro del plazo conferido por la precitada Ley, es decir, dentro del término de quince (15) días hábiles, que se sustenta en una diferente interpretación de las pruebas producidas y que además cuenta con



M. MERCADO Z.



M. BARTOLO M.

SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N° 004 - 2013-J-OPE/INS

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 09 de enero de 2013

firma de letrado, razón por lo cual, merece un pronunciamiento sobre el fondo del asunto materia de impugnación;

Pronunciamiento sobre el fondo del recurso de apelación

Que, con respecto al recurso de apelación en sí, como ya lo hemos señalado, mediante el último informe emitido por la DIGEMID, es decir a través de la Nota Informativa N° 116-2012-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG/MINSA de fecha 21 de noviembre del 2012, se señala que el producto de investigación CONIVAPTAN (VAPRISOL) en nuestro país resulta ser **ACEPTABLE DE ALTO RIESGO**, recomendando realizar un monitoreo estricto de los parámetros a nivel respiratorio, cardiovascular, hematológico y hepático y solicitando alcanzar al referido organismo oportunamente todos los eventos, según lo estable el artículo 111° del Reglamento de Ensayos Clínicos, en caso que el estudio sea aprobado, exponiendo las consideraciones siguientes:

1. El Producto de Investigación, Conivaptan, es un antagonista de la vasopresina de la arginina (AVP) dual con una afinidad nanomolar para los receptores V1A y V2 humanos *in Vitro*. Conivaptan (Vaprisol) fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la hiponatremia eurolémica (diciembre del 2005). La dosis de carga aprobada en pacientes adultos con hiponatremia normovolémica o hipervolémica: es de 20mg IV durante 30 minutos, luego se continúa con la dosis de mantenimiento de 20mg VI en infusión continua. Las dosis, efectividad y seguridad en pacientes pediátricos no esta establecida.
Con fecha 6 de junio, Astellas, remite una carta en la que indica una serie de absoluciones en referencia al Informe N° 048-2012-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVGIMINSA, el mismo que no fue remitido en el expediente de reconsideración.
2. El protocolo del ensayo clínico N° ISN 087-CL-096, se encuentra registrado en la Bases de Registro de Ensayos Clínicos de la National Institute of Health Clinical con el código N° NCT01451411. Además según la información proporcionada por Astellas, en los Estados Unidos actualmente se tiene 4 sites que están participando activamente en el ensayo. Además el estudio tendrá aproximadamente 43 sites globales, 17 de ellos localizados en America Latina, 12 en los Estados unidos, 11 en la India y 03 en Filipinas.
3. Astellas refiere que el ensayo clínico N° ISN 087-CI-096 es un compromiso hacia la FDA en el ciclo de conivaptan Vaprisol (conivaptan) está disponible desde el 2005 en pacientes adultos. A pesar de no haber una autorización formal y sin apoyo de Astellas, conivaptan se ha estado utilizando en pacientes pediátricos en los últimos 7 años. Como evidencia de tal hecho se adjunta dos estudios titulados: "Use of conivaptan to allow aggressive hydration to prevent tumor lysis syndrome in



pediatric patient with large cell lymphoma and SIADH" y "Initial experience with Conivaptan Use in Critically Ill infants with Cardiac Disease". En ambos estudios conivaptan demostró beneficios en un niño de 13 años de edad y en niños lactantes con edades entre 8 a 179 días de edad. No se evidenciaron reacciones adversas.

4. Astellas, indica que para todas aquellas advertencias y contraindicaciones descritas en la ficha técnica de conivaptan, se han colocado criterios de inclusión y exclusión estrictos, además se ha capacitado al investigador y equipo de investigación en el manejo del producto de investigación en reuniones desarrolladas en nuestro país.
5. En lo referente a los eventos locales (reacciones en el sitio de la infusión – IRS), son considerados como eventos adversos más frecuentes con el uso de vaprisol, sin embargo, también son considerados de severidad leve y de naturaleza transitoria. Para disminuir su frecuencia en población pediátrica, conivaptan se administrará por vía intravenosa en una vena grande en un periodo de 30 minutos y no es una infusión continua a lo largo de 2 a 4 días, como se hizo en estudios en adultos.

Que, en este estado, debe precisarse que el Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado por Decreto Supremo N° 017-2006-SA establece en sus artículos 6° y 68° que la DIGEMID es el órgano competente para evaluar el perfil de seguridad del producto de investigación, emitiendo opinión técnica vinculante;

Que, asimismo, la Comisión encargada de evaluar técnicamente los argumentos vertidos en el recurso de apelación interpuesto por **GOTTUZO ASOCIADOS S-A.C** contra la Resolución Directoral N° 666-2012-DG-OGITT-OPE/INS conformada por Resolución Jefatural N° 417-2012-J-OPE/INS de fecha 14 de diciembre de 2012 señala que de la revisión del expediente y la presentación de los argumentos de la empresa, han evaluado los aspectos técnicos de los puntos en controversia, en base a la carta respuesta de la empresa Astellas Pharma Global Development, Inc. dirigida a la Q.F: Silvia A. Alvarez Martell, Jefa del Servicio de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la DIGEMID (Tomo II, páginas 0939-099 y Tomo III, páginas 01286-1276). resumiendo las principales controversias en 5 puntos:

1. **La dosis, efectividad y seguridad de Conivaptan en pacientes pediátricos no está establecida.**

Comentario: esto es cierto, y es la razón por la que se desarrolla este ensayo clínico. La dosis pediátrica calculada para la infusión inicial es de 0.15mg/Kg. La justificación de esta dosis está claramente sustentada en el protocolo inicial (Tomo I, páginas 00519-00516). Para la mayoría de los pacientes la dosis a utilizarse será de un cuarto de la dosis de adultos. Para pacientes de mayor peso, la dosis a utilizarse será de aproximadamente un tercio de la dosis de adultos. Esto se encuentra dentro de los parámetros usuales de seguridad para la población pediátrica. Al no existir dosis establecidas en pediatría usualmente se tiende a dosificar, de manera empírica, a la mitad de la dosis de adultos. Por lo tanto, no vemos problemas con la dosis planeada.

2. **En los estudios pre-clínicos en ratas se encuentran concentraciones altas de Conivaptan en tejidos.**

Comentario: esto es cierto, sin embargo la dosis utilizada para estos ensayos fue muchísimo más alta (90 a 60 veces más) de la dosis pediátrica estimada. Por lo tanto, no consideramos que sea un problema potencial la acumulación de la droga en los tejidos.

3. **Se reporta empeoramiento del compromiso hepático y renal en pacientes con insuficiencia hepática y renal de fondo.**

Comentario: esto es cierto, sin embargo en el protocolo claramente se excluyen a estos pacientes: Criterios de exclusión números: 12, 13 y 16 (Tomo I, páginas 00513-00511). En general, el protocolo incluye paciente críticos (hiponatremia asociada a secreción inapropiada de hormona antidiurética) pero excluye a pacientes con co-morbilidades o antecedentes de riesgo: el protocolo



M. MERCADO Z.



M. BARTOLO M.



SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N° 004 - 2013-J-OPE/INS

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 09 de enero de 2013

tiene 23 criterios de exclusión. Por lo tanto, no consideramos que esto sea un problema, ya que se excluirán a los pacientes con riesgo de hacer estas complicaciones.

4. La FDA reporta contraindicaciones o "warnings" respecto al Conivaptan:

- 4.1. Hiponatremia asociada a insuficiencia cardíaca.
- 4.2. Síndrome de desmielinización osmótica asociada a la corrección rápida de la hiponatremia
- 4.3. Rabdomiolisis asociada a administración concomitante con medicamentos que tienen metabolismo mediado por CYP3A.
- 4.4. Reacciones en el sitio de la infusión.

Comentario: En el protocolo claramente se mencionan estas contraindicaciones y los cuidados necesarios para evitar estas complicaciones:

- 4.1. Se excluirán pacientes con insuficiencia cardíaca: criterio de exclusión número 17 (Tomo I, página 00512). Por lo tanto, no consideramos que esto sea un problema, ya que se excluirán a los pacientes con riesgo de hacer esta complicación.
- 4.2. Esta complicación se puede presentar en toda corrección rápida del sodio. Sin embargo, como se especifica en el protocolo y según la respuesta del Investigador Principal en la reunión del día 14 de Diciembre del presente año, la administración del fármaco se hará en la unidad de cuidados intensivos bajo monitorización clínica y laboratorial estricta. Por lo tanto, creemos que con estas medidas se puede disminuir la posibilidad de esta complicación.
- 4.3. Se excluirán pacientes que reciban medicamentos que tienen metabolismo mediado por CYP3A: criterio de exclusión número 19 (Tomo I, página 00512). Por lo tanto, no consideramos que esto sea un problema, ya que se excluirán a los pacientes con riesgo de hacer esta complicación.
- 4.4. Las reacciones en el sitio de la infusión son los eventos adversos más frecuentes descritos con el uso de Conivaptan (flebitis, reacción, eritema y dolor en el sitio de infusión). Estas reacciones están descritas como leves y transitorias. Adicionalmente, los patrocinadores han señalado las medidas a tomarse para disminuir estas reacciones (Tomo III, página 01280), y la modificación del consentimiento informado para agregar las reacciones en el sitio de infusión como posible SAE. Por lo tanto, creemos que se están minimizando los riesgos y se está haciendo saber a los pacientes o sus padres de este posible evento adverso en el consentimiento informado.



M. MERCADO Z.



M. BARTOLO M.



5. Según la guía ICH E 11 para estudios pediátricos se recomienda que estudios en niños y adolescentes se conduzcan cuando existe suficiente data de seguridad y eficacia en adultos o hasta disponer de experiencia post-marketing en adultos.

Comentario: De la revisión del protocolo y del Manual de Investigador, consideramos que hay suficiente data de seguridad y eficacia de los estudios en adultos y de la experiencia post-marketing del producto. Por lo tanto, no vemos la necesidad de post-poner la iniciación de estudios que busquen establecer la eficacia, seguridad y farmacocinética de Conivaptan en población pediátrica. Estudios como estos, bajo condiciones controladas y con una estricta monitorización son indispensables para tener información confiable para poder usar o no esta droga en el futuro en niños y adolescentes.

Que, esta Comisión, en base a los comentarios vertidos sobre los puntos de controversia y considerando que el presente estudio se realizará en pacientes seleccionados en base a estrictos criterios de inclusión y exclusión, y que se realizara una monitorización clínica y laboratorial estricta para minimizar los riesgos y complicaciones recomienda se lleve a cabo el estudio y adicionalmente exhorta que:

- 1.- Todos los pacientes que participen del ensayo clínico sean admitidos a una unidad de cuidados intensivos, mientras durante la administración de la droga en estudio.
- 2.- Se garantice una estricta monitorización clínica y laboratorial de los parámetros establecidos, de tal forma que se minimicen los riesgos y complicaciones y se garantice un tratamiento oportuno de las posibles complicaciones;

Que, asimismo, en el documento resalta la importancia de que se realicen estudios como estos en población pediátrica, dado que se necesita contar con drogas que cuenten con una adecuada evaluación de la dosis, eficacia y seguridad en el marco de estudios controlados y bien ejecutados, de tal forma que en el futuro no se tenga una extrapolar dosis y eficacia de los datos de adultos;

Que, siendo ello así, ante la opinión vinculante de la DIGEMID, vertida mediante la Nota Informativa N° 116-2012-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG/MINSA de fecha 27 de noviembre del 2012, en la cual varió su posición técnica, de considerar el producto de investigación como **NO ACEPTABLE** a **ACEPTABLE DE ALTO RIESGO** y la opinión favorable emitida por la Comisión encargada de evaluar técnicamente los argumentos expuestos en el recurso de apelación; corresponde declarar **FUNDADO** el recurso de apelación interpuesto, encomendando a la recurrente tener en cuenta las recomendaciones esgrimidas, tanto por la DIGEMID como por la Comisión en mención, en el desarrollo de la realización del ensayo clínico dando por agotada la vía administrativa;

Con las visaciones del Sub Jefe y la Directora General de la Oficina General de Asesoría Jurídica;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General, Decreto Supremo N° 017-2006-S.A. que aprueba el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú y sus modificatorias, y en uso de las atribuciones establecidas en el inciso h) del Artículo 12° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 001-2003-SA;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Declarar **FUNDADO** el recurso de apelación interpuesto por la empresa **GOTTUZO ASOCIADOS S-A.C.** contra la Resolución Directoral N° 666-2012-DG-OGITT-OPE/INS que declaró Infundado su recurso de reconsideración contra la Resolución Directoral N° 358-2012-DG-OGITT-OPE/INS y en consecuencia, **AUTORIZAR** a la empresa la realización del Proyecto de Investigación, Ensayo Clínico titulado: **"UN ESTUDIO DE FASE III, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO, MULTICENTRICO, DE TITULACIÓN DE LA DOSIS PARA VALORAR LA EFICACIA, LA SEGURIDAD Y LA FARMACOCINÉTICA DE CONIVAPTAN (VAPRISOL) INTRAVENOSO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON HIPONATREMIA EUVOLÉMICA O HIPERVOLÉMICA"**, encomendando a la recurrente tener en cuenta



M. MERCADO Z.



M. BARTOLO M.



SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N°009-2013-J-OPE/INS

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 09 de enero de 2013

las recomendaciones esgrimidas, tanto por la DIGEMID en la Nota Informativa N° 116-2012-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG/MINSA de fecha 21 de noviembre del 2012, como por la Comisión en mención mediante la carta S/N° de fecha 21 de diciembre del 2012, en el desarrollo de la realización del ensayo clínico; documentos que forman parte integrante de la presente resolución.

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

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

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

Regístrese y comuníquese



M. MERCADO Z.



[Firma manuscrita]

César A. Cabezas Sánchez
Jefe
Instituto Nacional de Salud



M. BARTOLO M.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual
al documento que he tenido a la vista y que he devuelto en el acto al
interesado. Registro N°.....Lima.....
SR. CARLOS A. VELASQUEZ DE VELASCO
SECRETARIO