



ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

Disposición 4827/2020

DI-2020-4827-APN-ANMAT#MS

Ciudad de Buenos Aires, 03/07/2020

VISTO la Disposición ANMAT N° 3185 del 25 de junio de 1999, la Disposición ANMAT N° 4326 del 26 de julio de 2012, la Disposición ANMAT N° 1918 del 11 de abril de 2013, la Disposición ANMAT N° 8398 del 17 de agosto de 2018, la Disposición ANMAT N° 3154 del 5 de abril de 2019, la Disposición ANMAT N° 9707 del 29 de noviembre de 2019, la Disposición ANMAT N° 4540 del 23 de junio de 2020 y el EX-2020-41380368 -APN-DERM#ANMAT del registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por la Disposición ANMAT N° 3185/99 se aprobaron recomendaciones para la realización de estudios de bioequivalencia entre medicamentos con riesgo sanitario significativo y se estableció un cronograma de implementación gradual en consideración a los antecedentes internacionales en la materia.

Que dado que las normas regulatorias sufren un proceso de permanente actualización de acuerdo con los avances científicos se dictó la Disposición ANMAT N° 4326/12 que estableció criterios complementarios de riesgo sanitario para la inclusión de los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) en el cronograma de exigencia de estudios de bioequivalencia.

Que el cronograma referido no constituyó una lista cerrada sino que fue susceptible de variaciones, tanto en las inclusiones como en las exclusiones de ingredientes farmacéuticos activos o formas farmacéuticas, ya que el requerimiento de bioequivalencia es un concepto dinámico y adaptable a la evolución del conocimiento científico y a las necesidades sanitarias.

Que en ese entendimiento, mediante actos administrativos posteriores, esta Administración Nacional fue incorporando de manera continua ingredientes farmacéuticos activos a la obligatoriedad de demostración de bioequivalencia.

Que en ese mismo contexto, se dictó la Disposición ANMAT N° 8398/18 que estableció el procedimiento a seguir para aquellos productos que se presenten para su inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) y que en su composición cuenten con ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) nuevos para el mercado nacional.

Que de acuerdo con lo establecido en el aludido acto las especialidades medicinales que contengan uno o más Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) de origen sintético y/o semisintético, autorizadas por primera vez en el



REM y para las formas farmacéuticas que requieran estudios de bioequivalencia conforme a la normativa vigente, deben acreditar, al momento de solicitarse la autorización del primer lote en el marco de la Disposición ANMAT N° 9707/19, que sustituyó a su similar N° 5743/09, la iniciación del trámite correspondiente a la Disposición ANMAT N° 1918/13 a los fines de su evaluación como producto de referencia.

Que en cuanto a los medicamentos multifuente de productos que correspondan a IFAs autorizados por primera vez en el mercado argentino, y con producto de referencia declarado conforme a la normativa aplicable, estableció que en las solicitudes de inscripción en el REM debe incluirse la acreditación del inicio del trámite correspondiente a la autorización del protocolo del estudio de equivalencia in vivo o in vitro, según los requerimientos de las disposiciones vigentes y en las solicitudes de autorización del primer lote se debe presentar la disposición emitida por esta Administración Nacional que los declare equivalentes al producto de referencia, previamente establecido en base a los estudios de equivalencia in vivo o in vitro realizados.

Que si bien inicialmente estas prescripciones implicaron la adopción de un criterio más amplio en cuanto a la exigencia de bioequivalencia, en su artículo 4°, la propia norma impuso como límite a ese criterio la existencia de consideraciones especiales por parte de esta Administración Nacional para la realización de estudios de bioequivalencia referidas a aspectos éticos, clínicos o estadísticos, entre otros; circunstancia que permitiría excluir a determinados IFAs del requerimiento de bioequivalencia en aplicación de la referida Disposición ANMAT N° 8398/18.

Que por otra parte, corresponde señalar que, partiendo de la premisa básica de la actualización regulatoria como una labor continua del sector público, esta Administración ha encarado, de manera interdisciplinaria, con intervención de las áreas competentes y de la Comisión Asesora en Bioequivalencia -Biodisponibilidad, un proceso de revisión y ordenamiento de la normativa en la materia con el objeto de continuar, atento al carácter dinámico de este requerimiento, el desarrollo gradual del Programa de Bioequivalencia, sobre la base del riesgo sanitario del IFA, en conformidad con los criterios establecidos en la Disposición ANMAT N° 3185/99, complementada por su similar N° 4326/12.

Que por lo expuesto, y a los fines de la mejor implementación de la Disposición ANMAT N° 8398/18 y de la concordancia en su aplicación con los criterios que se están evaluando en el contexto de la revisión normativa antes referenciada, se estima conveniente disponer que en los trámites para designar un producto de referencia en virtud de la Disposición ANMAT N° 1918/13, iniciados en el marco de lo dispuesto por el artículo 1° de la Disposición ANMAT N° 8398/18, se de intervención a la Comisión Asesora en Bioequivalencia-Biodisponibilidad para que emita opinión al respecto.

Que por otra parte, mediante IF-2020-41485580-APN-DERM#ANMAT, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM) manifestó que las Guías Internacionales de las Agencias de Alta Vigilancia Sanitaria recomiendan que los Estudios de Bioequivalencia en IFAs con alto riesgo como los fármacos antineoplásicos no se realicen con sujetos sanos (FDA. Considerations in Demonstrating Interchangeability with Reference Product Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/124907/download>; FDA. Good Review Practice: Clinical Review of Investigational New Drug Applications. 2013. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/87621/download>; Ahmed MA, Patel C, Drezner



N, Helms W, Tan W, Stypinski D. Pivotal Considerations for Optimal Deployment of Healthy Volunteers in Oncology Drug Development. *ClinTranslSci*. 2020; 13(1):31–40. doi:10.1111/cts.12703; Joyson J, Karakunnel, Nam Bui, et al. Reviewing the role of healthy volunteer studies in drug development. *J Transl Med*. 2018; 16: 336. Published online 2018 Dec 4. doi: 10.1186/s12967-018-1710-5)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf)

Que agregó la aludida Dirección, en ese sentido que, si bien este grupo de IFAs es de Alto Riesgo Sanitario y Uso Crítico y como tal es pasible de poder ser incluido al cronograma de Estudios de Bioequivalencia en los términos de la Disposición ANMAT N° 4326/12, poner en riesgo la seguridad de la población de sujetos sanos exponiéndolos a potenciales efectos adversos de dichos IFAs en análisis, no resulta médica ni éticamente aceptable según contempla la Disposición ANMAT N° 8398/18 en su Artículo 4°.

Que atendiendo a las consideraciones precedentes, sumadas a la situación actual de emergencia sanitaria, la DERM sugirió considerar la suspensión de la exigencia de realización de Estudios de Bioequivalencia en virtud de la Disposición ANMAT N° 8398/18 para los fármacos antineoplásicos.

Que en consecuencia, y el marco de lo previsto por el artículo 4° de la Disposición ANMAT N° 8398/18 antes citado, se estima conveniente excluir del alcance de la Disposición ANMAT N° 8398/18 a las especialidades medicinales que contengan uno o más Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) de origen sintético y/o semisintético del grupo antineoplásicos.

Que a su vez, y para el caso de exigencias de otros países al que tales fármacos se exportaren, la DERM sugirió que se pueda solicitar autorización para realizar estudios de Biodisponibilidad comparados en pacientes con la afección oncológica específica para la cual el fármaco está indicado en el marco de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que finalmente, teniendo en cuenta lo expuesto en el informe IF-2020-41485580-APN-DERM#ANMAT, y con el fin de confeccionar textos actualizados de las normas regulatorias que emite esta Administración Nacional, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 3° del Decreto N° 891/17, resulta pertinente dejar sin efecto la normativa que oponga a la presente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:



ARTÍCULO 1°.- Establécese que en los trámites para designar un producto de referencia en virtud de la Disposición ANMAT N° 1918/13 iniciados en el marco de lo dispuesto por el artículo 1° de la Disposición ANMAT N° 8398/18 corresponderá dar intervención a la Comisión Asesora en Bioequivalencia- Biodisponibilidad para que emita opinión al respecto.

A esos fines la Comisión podrá efectuar las consideraciones especiales que correspondan en el marco del artículo 4° de la Disposición ANMAT N° 8398/18 y, en su caso, aconsejar la actualización de las normas aplicables a estudios de Bioequivalencia, Biodisponibilidad, Equivalencia in-vitro y Bioexenciones.

ARTÍCULO 2°.- Establécese que la Disposición ANMAT N° 8398/18 no será aplicable a las Especialidades Medicinales que contengan uno o más Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) de origen sintético y/o semisintético del grupo antineoplásicos.

En el caso de que otros países al que los referidos fármacos se exportaren lo exigieran, se podrá solicitar autorización para realizar estudios de Biodisponibilidad comparados en pacientes con la afección oncológica específica para la cual el fármaco está indicado en el marco de la Disposición ANMAT N° 6677/10.

ARTÍCULO 3°.- Establécese que la presente disposición se aplicará a los procedimientos mencionados en el artículo 1° precedente y a los procedimientos regidos por la Disposición ANMAT N° 8398/18 relacionados con las Especialidades Medicinales que contengan uno o más Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) de origen sintético y/o semisintético del grupo antineoplásicos que se encuentren en trámite al momento de la entrada en vigencia del presente acto.

ARTÍCULO 4°.- Déjase sin efecto la Disposición ANMAT N°3154/19.

ARTÍCULO 5°.- La presente disposición entrará en vigencia el día de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese a quienes corresponda. Dése al Instituto Nacional de Medicamentos, a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y a la Coordinación de la Comisión Asesora en Bioequivalencia- Biodisponibilidad. Cumplido, archívese. Manuel Limeres

e. 15/07/2020 N° 27438/20 v. 15/07/2020

Fecha de publicación 15/07/2020

