DISPOSICIÓN 7729/2011
ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (A.N.M.A.T.)

Apruébanse los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales de origen biológico.
Del: 14/11/2011; Boletín Oficial 21/11/2011.

VISTO la Ley Nº 16.643, sus Decretos Reglamentarios Nros. 9763/64, 150/92 y 177/93 y los Decretos Nros. 1490/92 y 341/92, Disposición ANMAT 7075/11 y el Expediente N° 1-47-1110-382-11-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y
CONSIDERANDO:
Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".
Que el artículo 2° de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.
Que asimismo el artículo 3° del mencionado cuerpo legal prescribe que los productos comprendidos en la citada ley deberán reunir las condiciones establecidas en la Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, las que surgen de los patrones internacionales y de los textos de reconocido valor científico, debiendo a la vez ser inscriptos por ante esta Administración Nacional de conformidad a lo establecido en el Decreto N° 150/92 (T.O. 1993).
Que el artículo 1° del Decreto Nº 9763/64, reglamentario de la Ley 16.463, establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el artículo 1° de la mentada ley, y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas, se hará efectivo por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación (hoy Ministerio de Salud), en las jurisdicciones que allí se indican.
Que por su parte el Decreto Nº 1490/92, crea esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), como organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, con un régimen de autarquía financiera y económica, con jurisdicción en todo el territorio nacional, asumiendo dichas funciones.
Que en virtud del artículo 3°, inciso a) del mencionado decreto, esta Administración Nacional tiene competencia, entre otras materias, en todo lo referente al control y fiscalización sobre la sanidad y la calidad de las drogas, productos químicos, reactivas,

formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnologías biomédicas y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana.
Que esta Administración Nacional es la autoridad reguladora de medicamentos, y está facultada para otorgar su registro sanitario, de acuerdo a los requisitos y procedimientos establecidos en cada caso.
Que el Decreto N° 150/92 (T.O. 1993), reglamentario de la Ley de Medicamentos N° 16.463, estableció una serie de definiciones, normas y procedimientos, que constituyen la base sobre la cual se sustenta todo lo relacionado con el registro, elaboración, fraccionamiento, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos y especialidades medicinales.
Que de conformidad a las prescripciones de dicho decreto se entiende por medicamento a "toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra" (art 1° inciso a).
Que por su parte el inciso b) del citado artículo define principio activo o droga farmacéutica como "toda sustancia o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana".
Que asimismo el inciso c) define nombre genérico como "denominación de un principio activo o droga farmacéutica, o cuando corresponda, de una asociación o combinación de principios activos a dosis fijas, adoptada por la autoridad sanitaria nacional, o, en su defecto, la denominación común internacional de un principio activo recomendada por la Organización Mundial de la Salud".
Que finalmente el inciso d) define especialidad medicinal como "todo medicamento designado por su nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida, declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y acción terapéutica comprobable".
Que el concepto de medicamento comprende, entre otros, a aquellos de origen sintético, semisintético y a los de origen biológico, cuya diferencia consiste básicamente en que estos últimos se encuentran compuestos por proteínas, ácidos nucleicos, azúcares o una combinación compleja de esas sustancias o son entidades vivientes tales como células o tejidos o son derivados de éstos, pudiendo ser aislados de una variedad de fuentes naturales de origen humano, animal o microorganismos, u obtenidos por métodos biotecnológicos u otras tecnologías, siendo por ende más complejos de caracterizar, requiriéndose para ello una descripción más detallada de su estructura y de su proceso de manufactura.
Que en este sentido, los medicamentos de origen biológico incluyen un amplio espectro de productos tales como las vacunas, la sangre y sus derivados, alergenos, células, terapias génicas, proteínas recombinantes de uso terapéutico y/o diagnóstico, todo producto de origen animal o celular con actividad terapéutica y/o diagnóstica específica. Que la Disposición ANMAT Nº 7075/11 estableció los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales con origen biológico.
Que por su parte, los artículos 3º y 4º del Decreto 150/92 (T.O. 1993) establecen, entre otros, los requerimientos y condiciones para el registro de especialidades medicinales elaboradas en el país y/o importadas que resulten similares o bioequivalentes a otras ya inscriptas en el REM, o de especialidades medicinales a elaborarse en nuestro país, autorizadas para su consumo público en otros países aun cuando se tratara de una novedad dentro del registro de la autoridad sanitaria nacional.
Que por Disposición A.N.M.A.T. 5755/96 se han establecido los procedimientos para la solicitud de inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM).
Que en los artículos 5º y 6º de la Disposición 5755/96 se encuentra definido el concepto de especialidad medicinal o farmacéutica similar a otra, con sus posibles definiciones alternativas.
Que dado que los productos de origen biológico resultan de una complejidad mayor a los obtenidos por síntesis química, resulta conveniente contar con conceptos unívocos respecto

a la información y documentación que deben sustentar los conceptos vertidos en los artículos 5º y 6º de la Disposición 5755/96.
Que dadas las particulares características del mercado de medicamentos / especialidades medicinales, es necesario lograr una mayor transparencia y competencia del mismo y permitir una mejor accesibilidad a las nuevas terapéuticas.
Que los nuevos avances en el área de las ciencias y la tecnología, y el consiguiente desarrollo de nuevos tipos de medicamentos se han constituido en un gran desafío para las autoridades sanitarias requiriendo en forma imperativa de la actualización de los estándares, normas y legislación vigentes como así también del desarrollo e implementación de nuevos métodos y ensayos para hacer frente a productos y procesos innovadores que pretendan introducirse en el mercado de la salud.
Que los avances en ingeniería genética junto con el desarrollo de líneas celulares bien caracterizadas han permitido la generación de nuevos fármacos, haciendo posible por un lado, la producción de numerosas proteínas biológicamente activas en cantidades difíciles de obtener de sus fuentes naturales, y por otro la manipulación controlada de la secuencia con el fin de mejorar la eficacia terapéutica y la seguridad de las mismas.
Que otro avance importante para el desarrollo de los medicamentos obtenidos por procesos biotecnológicos ha sido la mejora de las técnicas de purificación y análisis de proteínas, lo cual, en muchos casos ha permitido asegurar una buena caracterización del producto.
Que de la revisión de los actuales procesos implementados para el registro de especialidades medicinales, se considera necesario mejorar los procesos de evaluación y autorización de productos de forma tal de permitir el ingreso al mercado de productos de calidad y seguridad establecida y su accesibilidad en tiempo y forma en particular de aquellos productos innovadores desarrollados a partir de nuevas tecnologías.
Que desde el punto de vista operativo es conveniente adoptar la modalidad de gestión descripta en la Disposición ANMAT Nº 5755/97, o la que en el futuro la sustituya.
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.
Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 425/10
.
Por ello,
El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica dispone:

Artículo 1º.- Apruébanse los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales de origen biológico cuya composición cualicuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas, tienen antecedentes en otras especialidades medicinales de origen biológico autorizadas y registradas ante esta Administración u otra Autoridad Sanitaria Reguladora (medicamento biológico de referencia o comparador), de las que exista evidencia de comercialización efectiva y suficiente caracterización de su perfil riesgo-beneficio. En ese sentido, la especialidad medicinal de origen biológico de referencia o comparador debe encontrarse autorizada y comercializada ampliamente en otro país o grupo de países cuyas funciones regulatorias, fiscalizadoras y marco normativo resulten acordes a nuestra legislación.
Art. 2º.- Establécese que a fin de dar cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 1° de la presente, el solicitante deberá presentar la información físico-química, farmacéutica y biológica descripta en la Disposición A.N.M.A.T. Nº 7075/11, o la que en el futuro la sustituya, juntamente con estudios efectuados que permitan, por un lado, demostrar similar comportamiento en términos de identidad, potencia y perfil de pureza del producto a registrar con el seleccionado como comparador o referente del mismo (ejercicio de comparabilidad) y por otro lado generar la evidencia que permita juzgar comportamiento similar en cuanto a su seguridad y eficacia. En todos los casos, las comparaciones entre el producto que se pretende registrar y el tomado como referente o comparador, deberán ser realizadas en igualdad de condiciones, utilizándose siempre el mismo producto de referencia o comparador.

Art. 3º.- El ejercicio de comparabilidad aludido en el artículo precedente, deberá estar diseñado de forma tal que permita demostrar que el medicamento que se pretende registrar tiene atributos de calidad muy similares al medicamento de referencia. En ese sentido deberán utilizarse ensayos físico-químicos y biológicos adecuados que permitan la caracterización detallada del producto. Sólo aquellas especialidades medicinales de origen biológico que contengan proteínas bien caracterizadas podrán ser sometidos al proceso de registro y autorización de comercialización a través del ejercicio de comparabilidad, previsto en la presente disposición.

Art. 4º.- Establécese que para reunir los requisitos exigidos en la presente disposición deberán cumplirse las siguientes condiciones:

• Que medie la existencia de una especialidad medicinal de origen biológico autorizada que pueda ser tomada como referente por el solicitante, en tanto que la misma haya sido autorizada originalmente en función de la evaluación de un expediente de registro completo y que tenga un tiempo y volumen adecuados de comercialización y uso de forma tal que la demostración de similar comportamiento permita proveer información aceptable relacionada con su calidad, seguridad y eficacia;

• Que el producto cuya autorización se solicita pueda ser bien caracterizado mediante el uso de una batería establecida de métodos analíticos modernos;

• Que a través de su caracterización y análisis, y por lo tanto de los resultados obtenidos en esas evaluaciones, la especialidad medicinal de origen biológico cuya autorización de comercialización se solicita, podrá ser juzgada como de similar comportamiento en términos de calidad, seguridad y eficacia al seleccionado como referente, en función del cumplimiento de una serie de criterios predeterminados, a saber:

• La forma farmacéutica, concentración, vía de administración de la especialidad medicinal cuya autorización se solicita, deben ser los mismas que la del producto utilizado como referente.

• Las indicaciones de uso del producto cuya autorización se solicita deberán ser las mismas para las cuales fuera aprobado el tomado como referente. Para cada indicación deberá disponerse de los datos científicos que sustenten cada una de ellas.

• El producto seleccionado como producto biológico referente debe encontrarse autorizado por esta A.N.M.A.T. y demostrar comercialización efectiva en nuestro país. No obstante ello una especialidad medicinal autorizada por otra Autoridad Sanitaria diferente a esta Administración podrá ser considerada como referente en la medida que se disponga de suficiente experiencia y conocimiento respecto de su uso y existencia en el mercado, e información y/o documentación sobre sus especificaciones y características.

En ese sentido, la especialidad medicinal de origen biológico de referencia o comparador debe encontrarse autorizada y comercializada ampliamente en otro país o grupo de países cuyas funciones regulatorias, fiscalizadoras y marco normativo resulten acordes a nuestra legislación.

• Si el ingrediente farmacéutico activo utilizado como referente para la caracterización es obtenido por aislamiento del medicamento utilizado como referente ya formulado, deberán presentarse estudios adicionales que permitan demostrar que el ingrediente farmacéutico activo no ha sufrido modificaciones durante el proceso de aislamiento. Para ello deberán utilizarse una batería de ensayos vanguardia para determinar la estructura, la función, la pureza y la heterogeneidad de activo obtenido.

• La presente norma no aplica a productos que utilicen procesos de manufactura claramente diferentes respecto del considerado referente (por ejemplo utilización de organismos transgénicos vs. Cultivo de células).

• Sólo podrá ser tomado como referente un medicamento autorizado sobre la base de la evaluación de un expediente de registro completo incluyendo requerimientos de calidad, preclínicos y clínicos.

Art. 5º.- La caracterización del producto a registrar deberá realizarse con aplicación de técnicas apropiadas para la determinación de las propiedades físico-químicas, actividad biológica, inmunoquímica (de corresponder) e impurezas. Estos criterios deberán ser considerados como elementos clave al momento de planificar el ejercicio de

comparabilidad teniendo en cuenta la complejidad de la entidad molecular involucrada en tal sentido y deben establecer que dependiendo de las propiedades físico-químicas de la molécula (por ejemplo, la estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, proteínas con o sin modificaciones postransduccionales, así como también el grado de glicosilación y modificaciones N/C terminal, entre otros) podrá ser requerido ampliar la batería de ensayos.

Art. 6º.- El ejercicio de comparabilidad será acompañado de estudios preclínicos y clínicos cuya extensión dependerá de los resultados obtenidos durante dicho ejercicio. Los requerimientos para la realización de estudios preclínicos y clínicos, su profundidad y amplitud estarán determinados por:

- La naturaleza de la sustancia activa y su complejidad estructural (relación estructura / función).
- Información sobre el comportamiento “in vivo” del ingrediente farmacéutico activo y/o producto.
- Las impurezas (perfiles de impurezas comparados).
- Información sobre el comportamiento postcomercialización de productos similares, entendiendo que la experiencia clínica acumulada con IFAs y/o productos similares resulta importante.
- La relación entre efectos adversos conocidos y las características moleculares.

Art. 7º.- Esta Administración establecerá en forma complementaria a la presente norma, los requerimientos, lineamientos y criterios a ser considerados al realizar el ejercicio de comparabilidad.

Art. 8º.- Esta Administración requerirá, si así lo considere, la ampliación en el aporte de datos, adjuntado datos preclínicos y clínicos que brinden apoyo a la solicitud de autorización de registro, si durante el ejercicio de comparabilidad se observaran diferencias significativas entre la especialidad medicinal de origen biológico a registrar y el producto tomado como referente. Si, evaluado todo el conjunto de datos ampliados pertenecientes a los estudios de calidad, preclínicos y clínicos se observaran aún diferencias significativas, podrá denegarse la autorización de registro del medicamento bajo el amparo de la presente norma.

Art. 9º.- El Titular de registro deberá garantizar durante el proceso de aprobación, que al momento de la autorización de comercialización, se haya establecido un sistema apropiado de vigilancia postcomercialización, con un profesional capacitado a cargo de su supervisión y medidas adecuadas para la notificación de todos los efectos adversos que ocurran localmente y en otros países donde el mismo producto pudiera estar en comercialización, de forma tal de obtener información de calidad, seguridad y eficacia.

Art. 10.- Establécese que una vez concedido el registro y obtenida la autorización de comercialización de la especialidad medicinal de origen biológico de conformidad con las normativas vigentes, el titular del registro y su director técnico, como los fabricantes que intervengan en el proceso de manufactura, según corresponda, y sus respectivos directores técnicos, serán solidariamente responsables del cumplimiento de las disposiciones establecidas en la presente disposición.

Art. 11.- El incumplimiento de las obligaciones establecidas en la presente disposición hará pasible a los infractores de las sanciones establecidas en la Ley Nº 16.463 y el Decreto N° 341/92, sin perjuicio de las demás acciones que pudieran corresponder.

Art. 12.- Esta Administración Nacional elaborará las Guías Complementarias necesarias para la implementación efectiva de la presente disposición.

Art. 13.- Establécese que las solicitudes de inscripción de el REM de especialidades medicinales de origen biológico devengarán un arancel de PESOS DIEZ MIL ($ 10.000.-).

Art. 14.- Esta Administración Nacional se expedirá respecto de las solicitudes de inscripción en el REM de las especialidades medicinales de origen biológico dentro del plazo de CIENTO OCHENTA (180) días hábiles administrativos, contados a partir de la notificación de la validación de la presentación de la solicitud de conformidad a lo establecido en el Anexo II de la presente disposición.

Art. 15.- Adóptase la modalidad de gestión establecida en la Disposición ANMAT Nº 5755/97, o la que en el futuro la sustituya.

Art. 16.- La presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.
Art. 17.- Regístrese. Comuníquese a quienes corresponda. Notifíquese a CAEME, CILFA, COOPERALA, CAPGEN, COFA y a otras entidades representativas del sector. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese permanente.
Dr. Carlos A. Chiale, Interventor A.N.M.A.T.
e. 21/11/2011 Nº 152688/11 v. 21/11/2011

LEGISALUD ARGENTINA

Copyright © BIREME Contáctenos