DISPOSICIÓN 12704/2016
ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (A.N.M.A.T.)

Adóptense los criterios de la bioequivalencia promedio con escalamiento al producto de referencia para los IFAs o formulaciones de alta variabilidad intrasujeto para el parámetro farmacocinético concentración máxima (Cmax).
Del: 15/11/2016; Boletín Oficial 16/11/2016.

VISTO la Ley N° 16.463 y los Decretos Reglamentarios Nros. 9763/64 y 150/92 (T.O. 1993), 1490/92 y sus modificatorios, las Disposiciones ANMAT N° 3185/99 y complementarias, 5040/06, 1746/07, 556/09, 758/09, 4132/12, 4133/12, 4326/12, 4788/12, 1918/13 y 6677/10 y el Expediente N° 1-47-0000-013615-16-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y
CONSIDERANDO:
Que el artículo 1° 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 N° 9763/64, reglamentario de la Ley 16463, establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el artículo 1° de dicha ley y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas, se hará efectivo por el entonces 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 N° 1490/92, crea esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), en el ámbito del Ministerio de Salud 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 por Disposición ANMAT N° 3185/99 se establecieron las exigencias de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia entre productos y se adoptó el criterio para su implementación gradual de acuerdo al riesgo sanitario de su Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA).
Que las Disposiciones ANMAT N° 3185/99 y 5040/06 establecen los límites 80% - 125% del intervalo de confianza 90% para la razón de las medias geométricas del área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmax) para aceptar la bioequivalencia entre un producto multifuente y el producto comparador de referencia.
Que la Disposición ANMAT N° 1746/07 establece como criterios de aceptación de bioequivalencia, además de los descriptos, límites de bioequivalencia ampliados para la Cmax siempre que no produzcan modificaciones en la eficacia y seguridad del medicamento.
Que se han identificado IFAs y formulaciones cuya variabilidad intrasujeto presenta un coeficiente de variación (CV) igual o mayor al 30% en los parámetros Cmax y AUC, y han sido categorizados como IFAs de alta variabilidad.
Que la variabilidad intrasujeto puede definirse como una medida de la variabilidad en la respuesta en el mismo sujeto cuando se le administra la misma dosis de la especialidad medicinal en dos períodos diferentes.
Que los IFAS de alta variabilidad intrasujeto poseen en general alguna de las siguientes características farmacocinéticas y farmacodinámicas: amplio margen terapéutico, baja concentración en plasma debido a extenso metabolismo pre-sistémico, alta labilidad en medio ácido, alta lipofilicidad.
Que de acuerdo a la Clasificación Biofarmacéutica, los IFAs de alta variabilidad se categorizan en general como IFAs de Clase II (alta permeabilidad, baja solubilidad) y de Clase IV (baja permeabilidad, baja solubilidad).
Que han sido identificados IFAs de distinta categoría terapéutica que poseen alta variabilidad intrasujeto como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los inhibidores de la reductasa de 3 hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A o los antagonistas del receptor angiotensina II.
Que determinar la bioequivalencia de IFAs o formulaciones de alta variabilidad resulta un reto dado que la alta variabilidad intrasujeto significa que puede ser necesario incorporar al estudio un importante número de sujetos para alcanzar un adecuado poder estadístico y ajustarse al límite de bioequivalencia pre-determinado 80% - 125%.
Que con la finalidad de limitar el tamaño muestral necesario para la demostración de bioequivalencia de IFAs o formulaciones de alta variabilidad intrasujeto, otras agencias regulatorias como la EMA y la FDA y como así también organizaciones no gubernamentales como la OMS han adoptado los criterios de bioequivalencia promedio con escalamiento al producto de referencia.
Que en consonancia con pautas internacionales la ANMAT desaconseja la realización innecesaria de ensayos en humanos por lo que surge la controversia si resulta necesario incluir un elevado número de sujetos en los estudios de bioequivalencia para los cuales la alta variabilidad no parece impactar en la seguridad y eficacia.
Que el elevado número muestral de voluntarios sanos necesario para estudios de bioequivalencia con IFAs o formulaciones de alta variabilidad, ha llevado a examinar distintas alternativas al uso de los límites 80% - 125% del intervalo de confianza 90% para la razón de las medias geométricas del AUC y Cmax, definido como bioequivalencia promedio.

Que la bioequivalencia promedio declara bioequivalentes a aquellas formulaciones cuya diferencia de medias $\mu_M - \mu_R$ pertenece a un intervalo prefijado (θ_1, θ_2) llamado intervalo de bioequivalencia, lo que implica verificar la condición: $\theta_1 < \mu_M - \mu_R < \theta_2$ donde μ_M es el valor esperado para la muestra que recibió la formulación multifuente y μ_R es el valor esperado para la muestra que recibió la formulación de referencia.

Que la bioequivalencia promedio con escalamiento al producto de referencia significa ajustar el intervalo de bioequivalencia a la variabilidad intrasujeto del producto de referencia determinado a través de un diseño replicativo.

Que por todo lo mencionado corresponde establecer las recomendaciones para la aplicación de la ampliación de los límites de aceptación para los IFAs o formulaciones de alta variabilidad intrasujeto.
Que el Instituto Nacional de Medicamentos, la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, la Dirección de Registro y Evaluación de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos, han tomado la intervención de su competencia.
Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490 de fecha 20 de agosto de 1992 y el Decreto Nº 101 del 16 de diciembre de 2015.
Por ello;
El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica dispone:

Artículo 1°.- Adóptense los criterios de la bioequivalencia promedio con escalamiento al producto de referencia para los IFAs o formulaciones de alta variabilidad intrasujeto para el parámetro farmacocinético concentración máxima (Cmax) siempre que dicho escalamiento no tenga ningún impacto en la seguridad y eficacia del producto. Para la aceptación de los mencionados criterios el estudio de bioequivalencia deberá seguir un diseño replicado y la variabilidad intrasujeto para el parámetro Cmax del producto de referencia deberá ser mayor al 30%.
Art. 2°.- La determinación de la amplitud del intervalo de aceptación de bioequivalencia del parámetro Cmax es definida de acuerdo a la ecuación descripta en al Anexo I de la presente disposición que forma parte integrante de la misma.
Art. 3°.- Establécese que la razón de la media geométrica del parámetro Cmax deberá situarse dentro del intervalo 80% - 125%.
Art. 4°.- La ampliación de los criterios de aceptación basados en la variabilidad intrasujeto no será aplicable al parámetro AUC para el que se mantendrá el intervalo 80% - 125% sin considerar la variabilidad.
Art. 5°.- Adóptase la tabla de límites de aceptación para los diferentes niveles de variabilidad que figura en el Anexo II de la presente disposición y forma parte integrante de la misma.
Art. 6°.- La presente disposición entrará en vigencia el día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.
Art. 7°.- Regístrese; Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese a la Confederación Farmacéutica de la República Argentina (COFA), a la Federación Argentina de Cámaras de Farmacia (FACAF), a la Cámara de Farmacias, a CILFA, CAEME, COOPERALA y CAPGEN. Cumplido, archívese.
Dr. Carlos Chiale, Administrador Nacional, A.N.M.A.T.

ANEXO I

La amplitud del intervalo de bioequivalencia estará sujeta a la siguiente ecuación:

$$[\ S\ ,\ I\ ] = \exp[\ \pm k\ .\ s_R]\quad \text{donde},$$

S: Límite superior del intervalo de aceptación

I: Límite inferior del intervalo de aceptación.

Constante cuyo valor es 0.760

S_R: Desviación estándar intrasujeto del parámetro log-transformado concentración máxima (Cmax) del producto de referencia.

ANEXO II

Tabla 1. Límites de aceptación para los diferentes niveles de variabilidad

Coeficiente de Variación	LÍMITE	
Intrasujeto (%)	Inferior	Superior
30	80.00	125.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
≥ 50	69.84	143.19

$$\text{Coeficiente de Variación Intrasujeto (\%)} = 100 * \left(\sqrt{e^{(s_R\text{^}2)}} - 1 \right)$$

LEGISALUD ARGENTINA

Copyright © BIREME Contáctenos