



BIOEQUIVALENCIA:

20 AÑOS DE ACCIONES REGULATORIAS

1999-2019

Director: Dr. Ricardo Bolaños

Alumna: R. María Vera

Noviembre de 2019

INDICE

Resumen	pág. 3
<u>CAPITULO I:</u>	
Introducción	pág. 4
Objetivos	pág. 10
<u>CAPITULO II:</u>	
Material y métodos	pág. 11
Evolución cronológica del plexo normativo	pág. 11
<u>CAPITULO III:</u>	
Resultados	pág. 23
<u>CAPITULO IV:</u>	
Discusión	pág. 30
Desafíos	pág. 36
<u>CAPITULO V:</u>	
Conclusiones	pág. 37
Referencias Bibliográficas	pág. 38
Abreviaturas y Acrónimos	pág. 40
Glosario de Términos	pág. 41

RESUMEN

El campo de estudio sobre los Estudios Clínicos de Bioequivalencia (EFCABE) tiene ya dos décadas en la República Argentina, tanto en la producción de normativas, en la formación académica de los profesionales evaluadores, como en el desarrollo de toma de decisiones y la promoción del diálogo con las cámaras de la industria; los intercambios entre equipos de investigación, expertos, decisores de políticas públicas y organizaciones sociales; dichos diálogos son muy frecuentes y representan una de las actividades centrales de la historia de trabajo en este ámbito, preocupados por el aporte a la mejora de las condiciones de accesibilidad y calidad a los medicamentos, es decir, Medicamentos eficaces, seguros, de calidad y de acceso oportuno y garantizado. La creación de normativas en conjunto con los diferentes protagonistas configura el legado en este campo académico sobre los Estudios de Bioequivalencia.

Palabras Claves:

Normativas-Biodisponibilidad/Bioequivalencia-Productos Bioequivalentes.

CAPITULO I

Introducción:

De manera muy resumida se exponen aquí algunos acontecimientos históricos respecto al avance de los Estudios Clínicos de Bioequivalencia. Este trabajo pretende mostrar lo actuado a lo largo de los últimos veinte años y, en el futuro, facilitar la presentación de documentos a la hora de comenzar los trámites regulatorios, que a partir de esta nueva década será en formato electrónico.

Recordemos que la Ley de Medicamentos N°16.463 y su Decreto reglamentario N°9.763 del año 1964 fue promulgada y sancionada en la presidencia del Dr. Arturo Illia, cuyo Ministro de Salud fue el Dr. Arturo Oñativia, quién estableció al medicamento como un “bien social”; mediante la sanción de la mencionada ley se crea el Instituto Nacional de Normatización de Drogas y Medicamentos, más adelante Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología (I.N.F. y B.) y posteriormente Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) nombre que hoy conserva.

En enero de 1992, casi treinta años más tarde, a través del Decreto N° 150, se transparentaba la forma de registrar los medicamentos en nuestro país. Ese mismo año, el 20 de agosto, por el Decreto N° 1490, se crea la A.N.M.A. y T. (ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA), incorporándose en su estructura el citado Instituto Nacional de Medicamentos (INAME).

La A.N.M.A.T. es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional creado como parte de la revisión y adecuación de las funciones básicas que debe prestar el Estado y en cumplimiento de objetivos sanitarios de las Políticas Sustantivas de Salud dispuestas por el P.E.N. mediante Decreto N° 1269/92. Depende de las normas y directivas que le imparte la Secretaría de Políticas de Salud y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud y Acción Social.¹

Posee un régimen de autarquía económica y financiera y su jurisdicción comprende todo el territorio nacional.

Sus objetivos son:

- a) el control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana;
- b) el control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de los alimentos acondicionados, incluyendo los insumos específicos, aditivos, colorantes, edulcorantes e ingredientes

¹ EL MERCADO DE MEDICAMENTOS EN LA Argentina N° 13 (1999) Mariano San Martín, Juan Pedro Luzuriaga, Roberto Bisag

utilizados en la alimentación humana, como también de los productos de uso doméstico y de los materiales en contacto con los alimentos;

c) el control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de los productos de higiene, tocador y cosmética humana y de las drogas y materias primas que los componen;

d) la vigilancia sobre la eficacia y la detección de los efectos adversos que resulten del consumo y utilización de los productos, elementos y materiales comprendidos en los incisos a), b) y c) del presente artículo, como también la referida a la presencia en los mismos de todo tipo de sustancia o residuos, orgánicos e inorgánicos, que puedan afectar la salud de la población;

e) el contralor de las actividades, procesos y tecnologías que se realicen en función del aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación, depósito y comercialización de los productos, sustancias, elementos y materiales consumidos o utilizados en la medicina, alimentación y cosmética humanas;

f) la realización de acciones de prevención y protección de la salud de la población, que se encuadren en las materias sometidas a su competencia;

g) toda otra acción que contribuya al logro de los objetivos establecidos en el artículo 1º del presente decreto.

La ANMAT y el Registro de Medicamentos:

La ANMAT realiza un análisis racional de cada medicamento en todas sus etapas de elaboración, exigiendo en principio tres propiedades fundamentales:

A- Que posea **eficacia**. Es decir que produzca el efecto beneficioso esperado sobre la salud, que sea capaz de realizar las acciones que se buscan de él. Es una condición absoluta. Si un medicamento no tiene el efecto que se pretende, no hay ninguna razón para administrarlo, por barato o inocuo que sea.

B- Que tenga **seguridad**, o dicho de otra manera, que no posea efectos adversos o no deseados, o bien que los mismos se encuentren en consonancia con la indicación respectiva de acuerdo a su relación Beneficio/Riesgo. Es una condición relativa, porque todos los medicamentos tienen un riesgo de provocar efectos no deseados.

C- Que sea elaborado con la debida **calidad**, respetando normas nacionales e internacionales, de tal manera, que asegure el cumplimiento de sus propiedades de eficacia e inocuidad y no agregue efectos indeseables.

La misión de la autoridad, al permitir el uso de un medicamento para el cuidado de la salud, es la de establecer que sus propiedades de eficacia, seguridad y calidad hagan posibles indicaciones que signifiquen para el paciente, en determinadas condiciones

clínicas, beneficios substancialmente mayores que los riesgos a los que es sometido por su administración.

Tipos de Registro de Medicamentos existentes en Argentina

En Argentina actualmente se registran en el mercado nacional tres tipos de medicamentos, según el Decreto N°150 del año 1992, compartidas a nivel nacional y provincial, estos se denominan según:

Artículo 3°: En el año 1991 la necesidad de ampliar la oferta de medicamentos en el mercado originó la sanción del Decreto 908/ 91 que normaba el registro de medicamentos similares a aquellos ya comercializados en la Argentina, es decir aquel producto de elaboración nacional que tiene una evidencia de similaridad en el país o afuera es decir pertenece al Anexo I y artículo 3° inc. e. Anexo II. Los países del Anexo I corresponden a ESTADOS UNIDOS, JAPON, SUECIA, CONFEDERACIÓN HELVÉTICA, ISRAEL, CANADÁ, AUSTRIA, ALEMANIA, FRANCIA, REINO UNIDO, PAÍSES BAJOS, BÉLGICA, DINAMARCA, ESPAÑA e ITALIA y los pertenecientes a la Unión Europea y los de Anexo II son AUSTRALIA, ESTADOS UNIDOS DE MÉXICO, REPÚBLICA FEDERATIVA DE BRASIL, REPÚBLICA DE CUBA, REPÚBLICA DE CHILE, REPÚBLICA DE FINLANDIA, REPÚBLICA DE HUNGRÍA, IRLANDA, REPÚBLICA POPULAR CHINA, GRAN DUCADO DE LUXEMBURGO, REINO DE NORUEGA y NUEVA ZELANDIA.

Artículo 4°: En enero de 1992, el Decreto 908/91 fue suplantado por el Decreto N° 150/92 que incorporaba entre otras cosas, un trámite reducido de registro para aquellos medicamentos a importarse de países de alta vigilancia sanitaria y mantenía el registro abreviado para productos similares tanto a los ya comercializados en Argentina como en países de alta vigilancia sanitaria. La filosofía del Decreto 150/92 y normas complementarias aseguró una mayor competencia en el mercado, así como el ingreso de nuevos principios activos a nuestro país. De esta manera coexisten productos innovadores y similares, nacionales e importados. Por eso un producto multifuente que se inscribe en nuestro país bajo el artículo 4° es aquel producto inscripto en países de Alta Vigilancia sanitaria es decir un producto Importado y que ya está en el mercado y por ende consumido en su país de origen.

Artículo 5°: Son todos aquellos productos novedosos ya sea en sí mismo o en asociaciones de IFAs que antes no se encontraban formuladas en una misma forma farmacéutica. Siempre que se mencione Artículo 5° hablamos de productos que tienen las fases pre clínica y clínicas absolutamente completas pero son “novedad terapéutica”. Un buen ejemplo de esto son los antirretrovirales combinados que fueron siendo registrados en nuestro país con los Estudios Clínicos de Bioequivalencia.

Todos estos productos farmacéuticos son regulados y fiscalizados por ANMAT y en su gran mayoría son producidos (salvo los innovadores) por la industria farmacéutica nacional, la que para registrarlos debe seguir las Buenas Prácticas de Fabricación y Control y deben demostrar Equivalencia Farmacéutica.

La ANMAT y la exigencia de Estudios Clínicos de Bioequivalencia

A lo largo de los años, se han ido produciendo modificaciones en las normas que regulan el registro y la autorización de nuevos medicamentos para su comercialización en el país; estas modificaciones estuvieron motivadas por cuestiones tanto técnicas como por factores político-económicos. Respecto al tema que convoca en este trabajo, es de destacar que, a partir del año 1999 con la sanción de la Disposición ANMAT N°3185 se inicia en la República Argentina la evaluación de trámites de Estudios Clínicos de Bioequivalencia por parte de la Autoridad Reguladora (ANMAT), con el objeto de asegurar un “control de calidad superador” en medicamentos de Alto Riesgo Sanitario, dando inicio a la “era de la bioequivalencia (BE)” en el país. Dicha Disposición define las características técnicas, los primeros ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) y establece un cronograma de realización de estudios in vivo en aquellos fármacos según el riesgo sanitario² teniendo en cuenta la clasificación de los IFAs en alto, intermedio y bajo riesgo sanitario; esta definición se basa en el riesgo de provocar efectos adversos severos de un determinado IFA si éste no se encuentra dentro de su rango terapéutico, es decir, fuera de la concentración inhibitoria mínima y la concentración terapéutica tóxica.

Atendiendo al principio de gradualidad comenzó la implementación de esta norma, tal como lo estableció en su Documento Técnico N°8 la Red Panamericana de Armonización de la Américas y en su Reglamentación Farmacéutica en su Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (BE) en Caracas, enero de 1999. La Disposición ANMAT N° 3185 fue la disposición fundacional de un desarrollo paulatino y progresivo para el avance en los estudios clínicos de bioequivalencia.

Sin dudas no fue fácil instituir la y mucho menos lograr que se cumplimente.

Se comenzó con un mínimo equipo de profesionales, dividido en dos grupos con marcadas diferencias en cuanto a su saber. Un grupo de profesionales médicos (que aún continúan) para evaluar los aspectos clínicos del protocolo y los aspectos estadísticos de los resultados del EFCABE (In Vivo) y otra parte más numerosa de profesionales farmacéuticos (continúan también) para evaluar los aspectos bioanalíticos (In Vitro) de los estudios mencionados. La evaluación clínica consiste además de la evaluación punto por punto del Protocolo Clínico, Consentimiento Informado y Resultados Estadísticos del EFCABE y el expediente en su totalidad, en la realización de una Inspección al Centro

²Disposición ANMAT N° 3185/99

donde se desarrollaría el estudio; esto implica el contacto previo con el Investigador Principal y el Patrocinante del EFCABE. Esta inspección en los primeros años se realizó autorizando el protocolo, estudio por estudio, es decir, toda vez que se presentó un expediente si ese centro aún no hubiera sido visitado, se realizaba la inspección bajo la normativa de la Disposición N°3598/02, la cual era una Declaración Jurada donde el Investigador Principal (IP) y el centro debía cumplimentar determinados requisitos para ser autorizados. Una vez finalizado el estudio se evaluaba la concordancia entre el protocolo aprobado y los resultados presentados con un especial enfoque en todo el resultado desde el punto de vista estadístico, para esto se utilizó en los primeros años el software BIOEQUIV 3.7, actualmente se utiliza el software "EQUIVTEST". En este sentido cabe consignar que hasta transcurridos los primeros once años de implementado el Programa de BE, los resultados estadísticos eran recalculados por los profesionales clínicos. En la actualidad esto se realiza sólo cuando surge alguna duda farmacométrica; ya no se realiza sistemáticamente dado que en el año 2012 fue sancionada la Disposición ANMAT N°4133, que establece que solamente se deberán presentar resultados de estudios clínicos de bioequivalencia que se hallen comprendidos dentro del Intervalo de Confianza 90% de 0,80-1,25, tanto para Concentración Máxima como para Área Bajo la Curva. Los Resultados se evalúan en la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM) en cuanto a sus resultados estadísticos lo que permite la declaración de BE. Teniendo en cuenta los principios de la Ciencia Reguladora, esta Disposición establece cuál es la Hipótesis Alterna a demostrar; de no ser demostrada por el estudio, el mismo no debe presentarse.

En el sitio web de ANMAT pueden visualizarse los trámites de IFAs de alto riesgo, antirretrovirales y demás, aprobados a la fecha, como así también los Centros Clínicos de Bioequivalencia autorizados (www.anmat.gov.ar). A medida que se aprueban los estudios clínicos se van subiendo a la página, permitiendo visibilizar lo actuado.

Desde el año 1999 estos trámites en modalidad papel fueron aprobados en forma separada con dos actos dispositivos según Protocolo o presentación de Resultados. Veinte años después a partir de la sanción de la Disposición ANMAT N°3289/19, la aprobación de dichos trámites será presentada y aprobada en un solo acto dispositivo y en modalidad digital por Implementación trámites electrónicos (GDE/TAD) según Resolución N°91 del 14 de agosto y según Disposición ANMAT N°7856 del 26 de setiembre, ambas del año en curso. Asimismo se realizarán mediante la PLATAFORMA DE TRÁMITES A DISTANCIA (TAD) aprobada por el Decreto N°1063 de fecha 4 de octubre de 2016 y reglamentada por la Resolución N°90-E de fecha 19 de setiembre de 2017 del ex MINISTERIO DE MODERNIZACIÓN DE LA NACIÓN y las normas que en el futuro las modifiquen, complementen o sustituyan.

No se puede dejar de mencionar que el 28 de agosto del año 2002 se sanciona la Ley N°25.649 de Prescripción de Medicamentos por su Nombre Genérico (DCI), que estableció

que toda receta y/o prescripción médica u odontológica debía efectuarse expresando la “denominación común internacional del medicamento”, seguida de su forma farmacéutica, cantidad de unidades por envase y concentración a partir de la cual se espera que la prescripción no se realice por marca (Innovadores); de esta manera se esperaba aumentar la ACCESIBILIDAD de los medicamentos (similares sin BE, similares con BE).

El espíritu de la ley tiene que ver fundamentalmente con amplificar el derecho de los pacientes a elegir libremente el medicamento y que los laboratorios produzcan en el país aquellos medicamentos sobre los que pretendan una patente, sin embargo, lo único que hizo finalmente la ley fue crear confusión entre medicamento genérico y denominación común por nombre genérico y nada tiene que ver una cosa con la otra a la hora de hablar de especialidad medicinal. Confusión que actualmente se plantea.

Objetivos:

Objetivos Primarios

- El presente trabajo plantea como objetivo general valorar cronológicamente los documentos técnicos, oficiales como evidencia de la reglamentación de los estudios clínicos de bioequivalencia en Argentina.
- Visibilizar el avance en la sanción de normativas que legislan los Estudios Clínicos de BE las cuales permiten demostrar el cumplimiento de la BE.

Objetivos Secundarios

- Describir cuantitativamente las normativas emitidas en base a los diferentes escenarios acontecidos en la evolución de la Bioequivalencia a nivel país.
- Describir cuantitativamente los trámites de estudios clínicos de bioequivalencia finalizados.
- Describir la manera tecnológica del manejo de los trámites en su relación con el tiempo desde su comienzo en el año 1999 a la fecha.

CAPITULO II:

Material y Métodos:

1-Tipo de Estudio: El presente es un Estudio Observacional, Descriptivo y Retrospectivo, de evaluación cualitativa y cuantitativa realizado en la DERM-ANMAT desde 1999 a la fecha inclusive.

2-Recolección de Datos: Se analizaron las 45 normativas de BE emitidas desde agosto de 1999 a la fecha (42 Disposiciones y 3 Circulares).

3-Fuente y Procesamiento de la Información: Se recopiló la información de todas las normativas y todos los estudios clínicos de bioequivalencia en curso y los terminados de la base de datos y página de ANMAT (www.anmat.gov.ar).

Evolución cronológica del plexo normativo:

Se destacan las Normativas más importantes y las que dieron un giro a la BE en nuestro país. Todas las normas plasmadas en este trabajo aparecen en www.anmat.gov.ar y en www.infoleg.com.ar con sus correspondientes derogaciones y complementarias.

1999: El día 2 de julio, aparece publicada en el Boletín Oficial Nº 29.179, la Disposición ANMAT Nº 3185 cuyo encabezamiento es: “Apruébense las recomendaciones técnicas contenidas en el documento “Cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo”. Esta normativa es la regulación “fundacional” para los estudios de Bioequivalencia a ser llevados a cabo en la República Argentina. En esta normativa se establecen los criterios técnicos para la realización de los Estudios de Bioequivalencia, así como para la interpretación de sus resultados y, se fija el primer cronograma de cumplimiento de las exigencias, incorporando en ese momento quince ingredientes farmacéuticos activos de alto riesgo sanitario. Para la selección de los IFAs a los cuales se les exigirá BE, se ideó un Modelo Ponderado teniendo en cuenta el Riesgo Sanitario y la exigencia de BE en tres países de alta vigilancia sanitaria. Este Modelo permitió obtener un puntaje con el cual se pudieron “rankear” los Medicamentos Esenciales de la OMS y el primer listado se conformó con aquellos IFAs de mayor puntaje. Cabe consignar que este Modelo fue posteriormente presentado ante el Grupo de Trabajo de Bioequivalencia de la Red PARF y adoptado por el mismo. Asimismo incorpora la definición de Producto de Referencia que años más tarde será aplicada para su elección.

Entre el 2 y el 5 de noviembre se lleva a cabo en Washington DC, con el Secretariado de la Organización Panamericana de la Salud, la II Conferencia Panamericana sobre la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (red PARF). En esta Conferencia se establece la problemática de la Biodisponibilidad y la Bioequivalencia como prioritaria para la Región y, entre otros, se crea el Grupo de Trabajo sobre Biodisponibilidad y Bioequivalencia, en el que la República Argentina, nombra como representante de ANMAT al Dr. Ricardo Bolaños.

2000: En el mes de septiembre tiene lugar en Washington DC, en la sede de la Food and Drug Administration (FDA), la Primera Reunión del Grupo de Trabajo de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la Red PARF. Allí son presentados los resultados de una encuesta realizada a los efectos de realizar un diagnóstico de situación en la región.

Se conviene trabajar sobre armonización de aspectos doctrinarios y metodológicos, realizando las correspondientes ponencias en la próxima reunión.³

En este año se dicta la Resolución Secretarial Nº 189 (ex Secretaría de Regulación y Políticas Sanitarias del ex Ministerio de Salud y Acción Social), en la cual se establecen determinados criterios farmacocinéticos relacionados con ingredientes farmacéuticos activos de alto riesgo sanitario establecidos en la Disposición ANMAT Nº 3185/99.

El día 22 de diciembre se publica en el Boletín Oficial de la República Argentina, la Resolución Secretarial (de la ex Secretaria de Políticas y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud) Nº 229, que establece la incorporación del ingrediente farmacéutico activo PIRIDOSTIGMINA al cronograma de exigencia de estudios de Bioequivalencia, por tratarse de un principio activo de “uso crítico”.

ANMAT comienza a recibir, lentamente, las primeras solicitudes de autorización para la realización de Estudios Clínicos de Bioequivalencia. Debe destacarse que en este período la función docente de ANMAT fue fundamental para el desarrollo del programa establecido.

2001: El 9 de marzo se dicta la Resolución Secretarial (ex Secretaría de Políticas y Regulación Sanitaria del Ex Ministerio de Salud y Acción Social) Nº 40, la cual incluye los ingredientes farmacéuticos activos Antirretrovirales al cronograma de exigencia de Estudios Clínicos de Bioequivalencia, en el entendimiento del riesgo sanitario que ocasionaría el hecho de no alcanzarse concentraciones inhibitorias mínimas antivirales.

Con el recrudecimiento de la enfermedad del sida varias ONG comenzaron a exigirle al estado nacional la presencia de medicamentos de calidad, asumiendo ellos que no era igual recibir IFAs originales que similares o copias; es así que se incorporan al cronograma, bajo la sanción de la Resolución Secretarial Nº 40, todos los antirretrovirales existentes en el mercado debiendo en lo sucesivo y los que en el futuro se registren, cumplimentar con estos Estudios Clínicos de Bioequivalencia; El 27 de junio se dicta la Disposición ANMAT Nº 3311, que establece las condiciones para realizar Estudios de Bioequivalencia de Antirretrovirales y Cronograma de presentación de resultados. Cabe destacar que en este acto normativo, por primera vez, se tienen en cuenta consideraciones biofarmacéuticas para la exención de estudios de bioequivalencia, siendo los ingredientes farmacéuticos activos bioexceptuables (por pertenecer a la Clase I de la Clasificación Biofarmacéutica de Gordon Amidon (1995)), los siguientes: Abacavir, Estavudina, Lamivudina y Zalcitabina.

Del 4 al 6 de diciembre se realiza en Caracas, Venezuela, la 2ª reunión del Grupo de Trabajo Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, fijando el “Plan de trabajo 2002-2004”. En el mismo se

³http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1052&Itemid=513&limitstart=1&lang=es).

establecen criterios y contenidos de los Cursos de capacitación a ser llevados a cabo por el Grupo de Trabajo. En esta misma reunión se esbozan líneas de trabajo a los efectos de elaborar un documento de respaldo para las agencias regulatorias de la región, destacándose los siguientes: a) Desarrollar Criterios científicos para los productos que requieran estudios de BE in vivo y/o in vitro, así como aquellos que no requieran estudios de BE. b) Desarrollar listas priorizadas (núcleo central y recomendaciones) de aquellos productos farmacéuticos que requieran estudios de Be in vivo. c) Desarrollar una lista de productos farmacéuticos del comparador para ser usado en la región de las Américas. d) Desarrollar una lista de productos farmacéuticos que no requieran Estudios de BE in vivo.

2002: Se produce un cambio en la Política Sanitaria Nacional, cuyo eje principal es una fuerte Política Pública de ACCESIBILIDAD a los Medicamentos. En este marco se sanciona la Ley N° 25.649 (vigente al día de la fecha) de promoción de la utilización del medicamento por su nombre genérico, que incluye la obligatoriedad de prescripción de los medicamentos por la Denominación Común Internacional del IFA permitiendo la SUSTITUCION por parte del profesional farmacéutico.

La posibilidad de sustitución y alineado con la política sanitaria nacional preponderante en ese tiempo, llevó a las autoridades de la ANMAT a fortalecer programas y acciones de fiscalización que permitieron continuar con el cumplimiento de sus objetivos: garantizar la eficacia, seguridad, calidad y accesibilidad de los medicamentos. Entre lo que se puede observar, el estricto cumplimiento del cronograma de demostración de la bioequivalencia de aquellos medicamentos considerados de Alto Riesgo Sanitario similares, a través de los estudios clínicos de bioequivalencia. Ese año, como en ningún otro, se ha trabajado intensamente con dicho cumplimiento llegando a suspender del mercado a algunos productos que aún no habían realizado la presentación del estudio.

El día 16 de abril, se firma la Disposición ANMAT N° 1383, la cual modifica la nómina de profesionales integrantes de la Comisión Asesora “Ad Honorem” de la ANMAT en tema de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Esta Comisión queda constituida por los siguientes profesionales: Presidente, Dr. Manuel Limeres, Coordinador, Dr. Héctor De Leone, Miembros: Dr. Pablo Bazerque; Dra. Nora Donato; Dr. Carlos Chiale; Dr. Martín Seoane; Dra. Inés Bignone; Dr. Ricardo Bolaños; Dra. Guido Pesce; Dra. Graciela Pesce. Este acto administrativo, asimismo establece los objetivos de dicha Comisión. Tal grupo de trabajo toma como día estable de reunión, los lunes a las 14hs. y se comienza un estudio comparativo entre la normativa sobre Bioequivalencia de la República Federativa de Brasil y de la República Argentina.

El 21 de junio se dicta la Disposición ANMAT N° 2807, la cual incorpora al ingrediente farmacéutico activo ISOTRETINOINA al cronograma de exigencia de Estudios Clínicos de Bioequivalencia, sobre la base del riesgo sanitario de producción teratogenia. Asimismo en este acto administrativo se establecen los productos de referencia para estudios de bioequivalencia de los ingredientes farmacéuticos activos Carbamazepina, Oxcarbazepina, Valproato, Ciclosporina, Teofilina, Verapamilo, Digoxina e Isotretinoína.

En el mes de agosto, se publica en el Boletín ANMAT para Profesionales (Vol. X, Nº 3 y 4 unificados), todo el número dedicado a “ANMAT y la Bioequivalencia”, con lo actuado hasta ese momento por la Administración, elaborado por los Dres. Inés Bignone y Ricardo Bolaños.

El mismo día se dicta la Disposición ANMAT Nº 2814, en la cual se establecen qué formas farmacéuticas no deben realizar estudios in-vivo (lo que posteriormente se conoció a nivel internacional como “Bioequivalencia autodemostrada”).

El día 15 de agosto se dicta la Disposición ANMAT Nº 3598, mediante la cual se establecen los criterios para la “Declaración Jurada del Investigador Principal de un estudio de Bioequivalencia”. Este acto regulatorio ha sido y es muy importante, pues estableció y exige que toda institución sanitaria donde vaya a realizarse un estudio de bioequivalencia, debe contar con un área de Terapia Intensiva.

El 24 de septiembre, se dicta la Disposición ANMAT Nº 4290, por la cual se establecen los productos de referencia para estudios de bioequivalencia de los ingredientes farmacéuticos activos Fenitoína, Warfarina, Etosuximida, Quinidina, Levodopa/Carbidopa y Levodopa/Benserazida.

El día 14 de noviembre se firma la Disposición ANMAT Nº 5318, la cual establece el producto de referencia del ingrediente farmacéutico activo Fenitoína de liberación simple.

El 20 de diciembre, se dicta la Disposición ANMAT Nº 7062, mediante la cual se fijan los Productos Referencia para el ingrediente farmacéutico activo Teofilina. Es interesante destacar aquí que previamente por Disposición ANMAT Nº 2807, se había establecido como producto de referencia para Teofilina al producto Theo Dur, el cual poco tiempo después fue retirado del mercado farmacéutico internacional.

2003: El 12 de febrero, se firma la Resolución Ministerial Nº 60, que deroga la Resolución Ministerial 189/00 (en la que se fijaban ciertos parámetros farmacocinéticas de drogas del alto riesgo sanitario).

Los días 14 y 15 de febrero, se realiza en Brasilia, Brasil, la 3ª. Reunión del Grupo de Trabajo de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Se conforman los subgrupos de trabajo siguientes: a) Determinación de criterios técnicos para la realización de estudios de bioequivalencia; b) Elaboración de un listado selectivo de ingredientes farmacéuticos activos para la realización de estudios de bioequivalencia (este Subgrupo fue liderado por Argentina, siendo el representante el Dr. Ricardo Bolaños); c) Determinación de un listado de ingredientes farmacéuticos activos que no requieran estudios de bioequivalencia; d) Elaboración de una encuesta regional, a los efectos de actualizar el diagnóstico de situación elaborado en el año 2000.

El día 3 de abril se dicta la Resolución Ministerial Nº 19/03, que suspende el plazo establecido en el artículo 2º de la Resolución Secretarial Nº 40/03.

El día 23 de mayo se firma la Disposición ANMAT N° 46, que establece el Plan y Cronograma para la realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia de todas las especialidades medicinales que contienen principios activos antirretrovirales.

Los días 4 y 5 de agosto, tiene lugar en México DF, México, la 4ª Reunión del Grupo de Trabajo Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. En esta reunión se presenta el grado de avance de los subgrupos de trabajo. Argentina presenta para su consideración, la aplicación de criterios de riesgo sanitario para la selección de ingredientes farmacéuticos activos a los cuales se le debe exigir estudios de bioequivalencia. La propuesta es aceptada por el Grupo de Trabajo.

2004: El día 26 de abril se dicta la Disposición ANMAT N° 4218, la misma establece como producto de referencia para el IFA Lamivudina y para los estudios de Bioequivalencia al producto 3TC de 150 y 300mg del laboratorio GlaxoSmithKline.

Entre los días 28 y 30 de abril tiene lugar en la Ciudad de Antigua, Guatemala, la 5ª. Reunión del Grupo de Trabajo Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. En esta reunión, se presenta una consolidación de lo trabajado hasta el momento, presentado por el Dr. Salomón Stavchansky (EE.UU) y el Dr. Ricardo Bolaños (Argentina), lo que queda expresado en el título del documento elaborado: “Criterios científicos para estudios de bioequivalencia y bioexenciones y Marco regulatorio para su ejecución”.

Durante el transcurso del año, en el área de Bioequivalencia, se reciben ocho becarios de la Beca Ramón Carrillo-Arturo Oñativia del Ministerio de Salud, para formación de personal en tema de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Los becarios son coordinados por la Dra. Elda Cargnel y el Dr. Ricardo Bolaños.

2005: En el mes de marzo, del 2 al 4 se realiza en Santo Domingo, República Dominicana, la IV Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, donde se presenta el documento elaborado por el Grupo de Trabajo de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, estableciendo que se adoptará, como primera parte, el documento que al respecto se encuentra en elaboración por la OMS, lo cual es aceptado por las autoridades de la Conferencia.

El día 31 de mayo, se firma la Disposición ANMAT N° 2749 que establece como producto de referencia para estudios clínicos de Bioequivalencia, con el ingrediente farmacéutico activo Didanosina en la forma farmacéutica comprimidos masticables, al producto Didanosina Richmond comprimidos masticables. Es de hacer notar que esta medida se tomó como consecuencia de haber sacado del mercado mundial al producto original, por ello se adoptó como referencia el primer producto nacional que hubo demostrado bioequivalencia con el original. Esta circunstancia marca un hecho novedoso en el ámbito de la Bioequivalencia, en el sentido de aceptar como Referente a un Producto Similar que mostró Bioequivalencia con el original. El empleo clínico de los medicamentos registrados con esta normativa, demostraron tener la performance terapéutica que el producto original.

Entre los días 8 y 11 de agosto, tiene lugar en Ciudad de Panamá, Panamá, la 6ª Reunión del Grupo de Trabajo Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la Red Panamericana de

Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. En esta reunión se decide adoptar el documento sobre bioequivalencia elaborado por la OMS y adicionarle el capítulo de marco estratégico para la ejecución a los efectos de consolidar definitivamente el documento regional.

2006: Entre los días 21 y 24 de mayo, tiene lugar en Montevideo, Uruguay, la 7ª Reunión del Grupo de Trabajo Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. En esta reunión, queda definitivamente consolidado el documento regional y se acepta que sea colocado en la página web de la ANMAT, para consulta pública.

Entre las nuevas normativas emitidas comenzó a visibilizarse la heterogénea forma de presentación de inicio de trámites para cumplimentar hasta ese momento las disposiciones emitidas. Fue muy dificultoso seguir un orden ágil entre las entrevistas realizadas con la industria y las inspecciones que comenzaron a cumplimentarse para autorizar centros de desarrollo de dichos estudios clínicos; se han llegado a realizar cortes de plazo (solicitud de la autoridad regulatoria a los patrocinantes presentadores de estudios clínicos de BE) de hasta 28 puntos a cambiar en la presentación. Esto motivó la urgente y meticulosa emisión de una normativa que homogenice dichas presentaciones. Fue así que el 6 de setiembre se emitió la Disposición ANMAT N° 5040 que constaba de una Guía técnica de cómo presentar los Estudios Clínicos de BE respecto a la parte Clínica, Bioanalítica y Estadística en sus respectivos Anexos.

Además, se convocó a toda la industria farmacéutica a una Jornada de presentación de dicha norma para poder evacuar todo tipo de dudas; por la mañana se realizó la presentación de la norma y por la tarde se realizó un taller de preguntas y respuestas.

Este hecho fue realmente un antes y un después en la evaluación de expedientes de los estudios Clínicos de Bioequivalencia.

2007: A principios de este año se dicta la Disposición ANMAT N° 1746, que deroga el Anexo I de la Disposición ANMAT 5040/06, modificándose solamente el Punto 3 “Cuando los estudios de bioequivalencia son necesarios”.

El 30 de abril se dicta la Disposición ANMAT N° 2446, la cual incorpora al cronograma de exigencia de estudios clínicos de Bioequivalencia a los siguientes ingredientes farmacéuticos activos inmunosupresores: Serolimus, Everolimus, Tacrolimus y Micofenolato. Debe destacarse que la Ciclosporina ya había sido incorporada en la Disposición ANMAT N° 3185/99.

2008: Durante el transcurso de este año, al igual que en los anteriores, se procede a la evaluación de los protocolos presentados y al análisis de los resultados, destacándose que se adoptó como rutina, rehacer la etapa estadística de los resultados presentados, por parte de profesionales médicos de la DERM-ANMAT.

2009: El 26 de febrero, se dicta la Disposición ANMAT N° 556 que aprueba la Guía para aplicar en los Cambios de Escala y Cambios Posteriores al Registro de Medicamentos Sujetos a Demostración de Bioequivalencia. Normas SUPAC.

El día 13 de marzo, se dicta la Disposición ANMAT Nº 758 acerca de los Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata. Es de hacer notar que ésta es la segunda oportunidad en que en la regulación argentina se toman los criterios de Bioexención, anteriormente aparecía en la Disposición ANMAT Nº 3311/01.

Siempre con la preocupación de la problemática del cuidado prioritario de los voluntarios sanos que participan en estos diseños y por su cuestionada participación, acontece un NUEVO PARADIGMA en ANMAT con la llegada del Sistema de Clasificación Biofarmaceutica para la implementación de la BE: Existe otra manera de estudiar los IFAs sin la intervención de un voluntario sano lo que ETICAMENTE es más importante y es, a través de su clasificación biofarmacéutica, que se logra la Bioexención o equivalencia In Vitro, para ello se hará referencia a la Clasificación Biofarmacéutica.

El término bioexención hace referencia a la demostración de bioequivalencia por un método alternativo a la realización de estudios in vivo. Es decir, que si cumple unas condiciones particulares un medicamento podría demostrar bioequivalencia a través de un perfil de disolución comparativo

Este cambio de paradigma nos permite instituir al Sistema de Clasificación Biofarmaceutica el cual es una herramienta válida de clasificación de aquellos principios activos que solo requieren demostraciones de equivalencia in vitro exceptuándolos de estudios in vivo.

El SCB se basa en la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal del principio activo y cuando estas dos propiedades se combinan con la disolución del medicamento (IFA en una forma farmacéutica) se obtienen los tres factores que determinan la velocidad y la cantidad de principio activo absorbido desde una forma farmacéutica oral de liberación inmediata, permitiendo establecer la inferencia de la Bioequivalencia; dicha inferencia entre dos productos medicinales de acuerdo al SCB se basa en que:

Si dos productos tienen el mismo perfil disolución in vivo a lo largo del tránsito intestinal tendrán el mismo perfil de concentración/tiempo en la superficie de la membrana intestinal, lo que implica que ambos productos tendrán una similar velocidad de absorción del principio activo y por lo tanto similar biodisponibilidad.

De acuerdo a los principios del SCB surgen dos conceptos aplicables a los productos farmacéuticos, el de estudios de “equivalencia in vitro” y el de “bioexenciones”.

Un medicamento puede optar a bioexención si:

- el principio activo demuestra que pertenece a los grupos I ó III del Sistema de Clasificación biofarmacéutica (SCB).
- el principio activo no pertenece al listado de estrecho margen terapéutico.
- no contiene excipientes que puedan alterar el proceso de absorción del fármaco.

Los estudios de equivalencia in vitro se refieren a aquellas pruebas de disolución in vitro que determinan la similaridad de los perfiles de disolución entre un producto medicinal y el producto comparador, mientras que el término bioexención se aplica en la práctica

regulatoria cuando un producto farmacéutico se aprueba en base a evidencias de equivalencia que no involucran pruebas de bioequivalencia in vivo.

La introducción del SCB ha provocado un gran impacto en la práctica regulatoria al establecer las pautas para la demostración de la bioequivalencia entre medicamentos mediante ensayos de disolución in-vitro para las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, limitando así los requerimientos de estudios in vivo en voluntarios sanos.

La demostración de la bioequivalencia mediante ensayos de disolución, permite reducir en forma considerable los tiempos y costos de la realización de estudios in vivo, reemplazar en algunos casos los estudios en humanos y agilizar la ejecución de las políticas sanitarias vigentes con la finalidad de poner al alcance de la población un número cada vez mayor de productos medicinales con equivalencia establecida.

Como se explicó anteriormente, la Disposición ANMAT Nº 3185/99 refiere a las recomendaciones técnicas para la realización de los estudios de bioequivalencia e incluye un cronograma de exigencias de estudios in vivo para drogas de estrecho margen terapéutico e incorpora además un listado de drogas confeccionado de acuerdo a la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS, los cuales fueron caracterizados de acuerdo a su riesgo sanitario en alto, intermedio y bajo. Las drogas incluidas dentro de la categoría de riesgo intermedio y bajo poseen amplio rango terapéutico y un número importante de ellas pertenece a las Clases I y III por lo que los productos medicinales correspondientes pueden ser considerados bioexceptuables de acuerdo a lo recomendado en los documentos de la OMS. Siguiendo con estos conceptos actualmente la ANMAT se encuentra estudiando la posibilidad de incluir más productos multifuente bioexceptuables⁴.

En diciembre de este año la ANMAT fue reconocida como Primera Autoridad Reguladora Regional por la Organización Panamericana de la Salud (O.P.S.) y obtuvo la certificación de **Nivel IV**, la máxima calificación que se otorga, que significa que cumple sus funciones regulatorias como autoridad nacional con el mayor nivel de excelencia. Este reconocimiento convierte a ANMAT en la entidad pionera en América Latina en obtener esta distinción.

2010: En el mes de mayo, profesionales de ANMAT, Dres. Ricardo Bolaños, Guido Pesce, Marcelo Estrín, María Vera, Ivana Abalos y Yanina Rodríguez, dictan un Curso Intensivo de Bioequivalencia para autoridades de La DIGEMID, Ministerio de Salud de Perú.

El día 18 de junio, se dicta la Disposición ANMAT Nº 3113, la cual incorpora a los ingredientes farmacéuticos activos Topiramato y Lamotrigina al cronograma de exigencia de estudios de Bioequivalencia.

⁴ Los datos de Estudios para demostrar Bioexcención y Proporcionalidad de dosis realizado por los profesionales del Dpto. de Farmacología, no se lograron recopilar aún, dado que no aparecen en la página de ANMAT.

El 30 de julio, se dicta la Disposición ANMAT N° 4351 por la cual se designan nuevos miembros de la Comisión Asesora “ad honorem” en temas de Bioequivalencia y Biodisponibilidad a los siguientes profesionales: Presidente: Sr. Interventor de la ANMAT, Dr. Carlos Chiale. Integrantes: Dra. Nora Donato, Dra. Agustina Bisio, Dra. Enriqueta Pearson, Dra. María L. Praturlon, Dra. Graciela R. Pesce, Dra. María Vera, Dr. Marcelo Suárez, Dr. Guido Pesce, Dr. Marcelo Estrin, Dr. Juan Carlos Fernández y Dr. Ricardo Bolaños. En esta Disposición, se designan como coordinadores a los Dres. Guido Pesce y Ricardo Bolaños.

Durante el resto de este año, se trabaja intensamente en un proyecto de normativa acerca de la SUSTITUCION condicionada de ingredientes farmacéuticos activos de determinados grupos terapéuticos. Se propone que en estos casos, debe acompañar siempre a tal sustitución un monitoreo de eventos de prescripción, por lo menos durante 12 meses.

2011: Durante este año, los siguientes profesionales: Dra. Inés Bignone, Dra. María Vera, Dr. Guido Pesce, Dr. Marcelo Estrín, Dr. Juan Carlos Fernández y Dr. Ricardo Bolaños, se abocan a la redacción de los siguientes proyectos:

- Guía para evaluadores acerca de Evaluación de protocolos.
- Guía para evaluadores acerca de Evaluación de resultados.
- Requisitos para la realización de estudios de Bioequivalencia “in-vitro”.
- Bioexenciones por proporcionalidad de dosis.
- Presentación de resultados de estudios de Bioequivalencia de acuerdo a los estándares fijados por la normativa vigente.
- Nuevos criterios de riesgo sanitario.
- Incorporación de nuevos ingredientes farmacéuticos activos al cronograma de exigencia de estudios de bioequivalencia.

Entre los días 26 y 28 de septiembre, profesionales de ANMAT, los Dres. Yanina Rodríguez, Marcelo Estrín y Ricardo Bolaños, dictan un Curso intensivo en tema de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para funcionarios del Ministerio de Salud de la República del Paraguay, en el entorno del FONTAR (Fondo Tecnológico Argentino).

2012: El 8 de marzo se dicta la Disposición ANMAT N° 1263 la que establece nuevos requisitos para estudios de BE o equivalencia In vitro.

El 24 de julio se dicta la Disposición ANMAT N° 4132 la que establece pautas de bioexenciones por similaridad de dosis.

Otro hito muy importante en la sanción de normas respecto a estudios de BE es la emisión de la Disposición ANMAT N° 4133 sobre que solo podrán realizar la presentación de Estudios de BE cuyos resultados se encuadran dentro del Intervalo de Confianza 90% de 0,80-1,25 tanto para los parámetros, concentración máxima como para el AUCt. De este modo se vuelve a agilizar el trámite atendiendo solo a estudios encuadrados con BE. Esta Disposición se fundamenta en que es la Agencia Regulatoria (ANMAT) la que debe establecer cuál es la

Hipótesis Alternativa a demostrar (Intervalo de Confianza 90% comprendido entre 0.80 y 1.25). De no demostrarse dicha Hipótesis Alternativa, el estudio no se presenta ante ANMAT.

El 27 de julio se dicta la Disposición ANMAT N° 4326 donde se implementan nuevos criterios de riesgo sanitario, y si bien la primera Disposición aprobatoria 3185/99 se basó en dividir las IFAS de acuerdo al criterio de riesgo sanitario (el riesgo de que se produzcan efectos adversos severos, moderados o leves de acuerdo a que no se alcancen los niveles terapéuticos deseados, es decir riesgo alto, intermedio o bajo), ese año, el nuevo paradigma se basó en clasificar a los productos multifuente en IFAS de uso crítico, dosis crítica o Biodisponibilidad crítica para incluirlos dentro de un listado que requiera de estos estudios.

El 30 de agosto se emite la Disposición ANMAT N° 4788 incorporándose a las exigencias de Estudios Clínico de BE establecidas en la Disposición ANMAT N° 3185/99 a treinta y dos IFAS de uso crítico, dentro de los que se incluyen los psicofármacos entre otros.

2013: El 29 de enero se firma la primera Circular de BD/BE, la misma autorizó la realización de los Estudios de BE, sin confección de disposición autorizante. Este es otro hito dentro de todos los que la autoridad regulatoria imprimió para facilitar la celeridad y realización de estos estudios. Fue la primera circular donde se estableció que se podía realizar en paralelo el Registro y la BE.

Dado que, como se menciona en la Disposición 3185/99 un Producto de Referencia es aquel “Producto para el cual la eficacia y seguridad han sido establecidas” y que la primera normativa solo contempló la definición y no cuáles serían y que “cuando el producto innovador no se encuentre disponible, el líder del mercado puede ser utilizado como producto de referencia” (OMS, 1996), o el que determine la autoridad sanitaria para cada caso en particular, el 15 de abril se dicta la Disposición ANMAT N° 1918/13 la cual establece los criterios de selección de una especialidad medicinal como producto de referencia.

La ANMAT consensuó con la industria farmacéutica que si el medicamento Innovador, el líder del mercado no se encontrara en el país podían traerlo del exterior siempre y cuando se fabricara en el mismo sitio y donde su seguridad y eficacia estuviera demostrada.

El 11 de abril de 2013 se dicta la Circular N° 5 que establece la Primera Etapa del Cronograma para Especialidades Medicinales que contienen los Psicofármacos como IFA: CLOZAPINA, HALOPERIDOL, OLANZAPINA, QUETIAPINA y RISPERIDONA.

Luego de varias reuniones e intercambios con el grupo MERCOSUR, El 29 de abril se dicta la Disposición ANMAT N° 2434. La misma establece los lineamientos a presentar para aprobar estudios realizados en el exterior siempre que los mismos sean autorizados y realizados con aprobación de autoridades de Alta Vigilancia.

Otro cambio de paradigma surge el 15 de julio con la sanción de la Disposición ANMAT N° 4394/13 con la cual el Dpto. de Farmacología comienza a evaluar el método bioanalítico de los EFCBE. En cuanto al flujograma, el mismo tiene las siguientes características: el expediente ingresa a la DERM, se evalúa el protocolo clínico y se envía a dicho Depto. para la evaluación de la validación bioanalítica e inspección de dichos centros.

2014: NO SE EMITIERON NORMATIVAS

2015: NO SE EMITIERON NORMATIVAS

2016: El 29 de junio se dicta la Disposición ANMAT N° 6766; la misma es una Guía con Requisitos para la solicitud de Bioexcenciones para IFAs encuadrados dentro del cronograma de BE.

El 12 de octubre se dictó la Disposición ANMAT N° 11247 en la cual se establecen Productos de Referencia para los IFAs contemplados en la Disposición ANMAT N° 4788/12 y se dictó la Circular N° 11 requiriendo el cumplimiento de exigencia de estudios de bioequivalencia aplicable a nuevas solicitudes de registro y solicitudes de registro en trámite de especialidades medicinales.

El 15 de noviembre se dicta la Disposición ANMAT N° 12704, donde desaconseja la realización innecesaria de ensayos en humanos por lo que se estableció con el dictamen de esta normativa la finalidad de limitar el tamaño muestral necesario para la demostración de bioequivalencia de IFAs o formulaciones de alta variabilidad cuyo CV sea igual o mayor a 30 los criterios de la bioequivalencia promedio con escalamiento al producto de referencia 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 deberá seguir un diseño replicado.

2017: El 26 de abril se dicta la Disposición ANMAT N° 4010; esta normativa incorpora Formularios de presentación de solicitud de trámites para los EFCABE respecto a la Disposición 5040/06 y sus Anexos.

El 26 de julio se dicta la Disposición ANMAT N° 8870, donde se incluyen doce IFAs que no requieren EFCABE.

El 3 de agosto se dicta la Disposición ANMAT N° 9222 luego de una reunión mantenida con la sociedad científica que nuclea a los psiquiatras quienes manifestaron su preocupación frente a la calidad de los psicofármacos que sus pacientes reciben; la autoridad reguladora decide incorporar los productos que contengan los IFAs, Clozapina, Haloperidol, Levotiroxina, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona sumando a estos los productos que contienen Acenocumarol, Clopidogrel y Nitrofurantoina.

Ese mismo año por Disposición ANMAT N° 4009/17 se aprobaron los requisitos y condiciones que deben cumplir los centros asistenciales para realizar estudios de bioequivalencia dejando sin efecto la Disposición ANMAT N° 3598/02.

Esta normativa actualmente será derogada y reemplazada próximamente por la Disposición de Centros de Estudios de Farmacología Clínica, la cual ha sido un avance en cuanto a requisitos que deben poseer los establecimientos destinados a EFCABE sobre todo con la absoluta prioridad de proteger al voluntario sano.

2018: El 16 de febrero se aprueba bajo la Disposición ANMAT N° 1552 al Unidad de Investigación Clínica- Farmacocinética FP ClinicalPharma -Clínica CIAREC, para realizar estudios Clínicos de Bioequivalencia bajo los lineamientos de la Disposición ANMAT N° 4009/17.

El 2 de agosto se aprueba el Centro Clínico Dominguez Lab S.R.L. bajo la Disposición ANMAT N° 7747 para realizar estudios Clínicos de Bioequivalencia y Fase I bajo los lineamientos de la normativa Disposición ANMAT N° 4009/17.

Se realizó otro cambio de paradigma con la implementación de la Disposición ANMAT N° 8398 la cual establece que todo producto multifuente que contenga uno o más del los IFAs encuadrados dentro del cronograma de BE que requiera ser autorizada por primera vez en el REM, deberá al momento de solicitar la autorización de primer lote (Disposición 5743/09) haber presentado el inicio del trámite correspondiente a la Disposición 1918/13 para ser establecido luego de su evaluación Producto de Referencia.

2019: El 14 de enero se sanciona la Disposición ANMAT N° 271/19 con la cual se crea el “Programa Integral de Biodisponibilidad, Bioequivalencia e Intercambiabilidad de Medicamentos”. A partir de este cambio los trámites de Bioequivalencia pasan a estar a cargo del programa mencionado.

El 9 de abril se sanciona la Disposición ANMAT N° 3154 la que incorpora a la exigencia de realización de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, establecidos por la Disposición ANMAT N° 3185/99 al Ingrediente Farmacéutico Activo IBRUTINIB.

El 11 de abril se sanciona la Disposición ANMAT N° 3289 con sus veintitrés articulados, otro cambio de paradigma en cuanto a la evaluación de EFCBE. La misma establece diferentes tiempos en cuanto a la evaluación de los EFCABE, ya no se evalúa por Papel, actualmente se realiza la evaluación en formato digital (GDE/GEDO/TAD) según Resolución N° 91 del 14 de agosto y según Disposición ANMAT N° 7856 del 26 de setiembre ambas del año en curso.

El 21 de junio se sanciona la Disposición ANMAT N° 5068/19 la que establece los procedimientos para solicitar Bioexcención según lo establecido en la Disposición 758/09.

El 15 de agosto se aprueba bajo la Disposición ANMAT N° 5344 al Centro Médico Sanatorio Nuestra Señora del Pilar S.A, para realizar estudios de Bioequivalencia bajo los lineamientos de la normativa Disposición ANMAT N° 4009/17.

El 10 de julio se aprueba bajo la Disposición ANMAT N° 5556 al Centro Instituto de Investigaciones Cardiológicas "Prof. Dr. Alberto Carlos Taquini", para realizar estudios de Bioequivalencia bajo los lineamientos de la normativa Disposición ANMAT N° 4009/17.

Recientemente se encuentra a la firma de la autoridad sanitaria la última Disposición de Centros de Farmacología Clínica.

CAPITULO III:

RESULTADOS:

Este estudio Descriptivo nos permite visibilizar las normativas emitidas y vigentes en la República Argentina para desarrollar Estudios Clínicos de Bioequivalencia. Cabe destacar que dada la especificidad de este trabajo no se puede comparar resultados ya que no hay estudios existentes al respecto.

En la Tabla 1 se muestra cronológicamente (comenzado por el año en curso y en forma retrospectiva) la evolución del Plexo Normativo, con la descripción del “Dispone”.

Tabla 1: Descripción Cualitativa de las normas emitidas.⁵

Año	Tipo de Norma	Descripción del Dispone
2019	Disposición N° 5344 /19	Centro Médico Sanatorio Nuestra Señora del Pilar S.A, para realizar estudios de Bioequivalencia bajo los lineamientos de la normativa Disposición ANMAT N° 4009/17.
2019	Disposición N° 5068/2019	La solicitud de bioexención de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) con requerimiento de demostración de bioequivalencia (en adelante, solicitud de bioexención), según los criterios establecidos en la Disposición ANMAT N° 758/09, y la presentación de los resultados para obtener la declaración de bioequivalencia, se regirán por el procedimiento aprobado en la presente disposición. B.O. 25/06/2019.
2019	Disposición N° 3289/2019	La solicitud de autorización de estudios de bioequivalencia “in vivo” que se realicen en el país, así como la presentación de los resultados para obtener la declaración de bioequivalencia, se regirán por el PROCEDIMIENTO aprobado en la presente disposición. B.O. 11/04/2019.
2019	Disposición N° 5556/19	Centro Médico Instituto de Investigaciones Cardiológicas "Prof. Dr. Alberto C. Taquini", para realizar estudios de Bioequivalencia bajo los lineamientos de la normativa Disposición ANMAT N° 4009/17.
2019	Disposición N° 3154/2019	Incorpórase a la exigencia de realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia establecidos por la Disposición ANMAT N° 3185/99 el Ingrediente Farmacéutico Activo IBRUTINIB. B.O. 09/04/2019.

⁵ Cuadro tomado y adaptado de http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_medicamentos_cuerpo.asp Último acceso, 11 de noviembre de 2019.

2019	Disposición N° 271/19	Se crea el “Programa Integral de Biodisponibilidad, Bioequivalencia e Intercambiabilidad de Medicamentos”. A partir de este cambio los trámites de Bioequivalencia pasan a estar a cargo del programa mencionado. B.O. 14/1/19)
2018	Disposición N° 8398/18	Establécese que las especialidades medicinales que contengan uno o más Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) 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, deberán acreditar, al momento de solicitarse la autorización del primer lote en el marco de la Disposición ANMAT 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. B.O. 22/08/2018.
2018	Disposición N° 7747/18	Centro Médico Dominguez, para realizar estudios de Bioequivalencia bajo los lineamientos de la normativa Disposición ANMAT N° 4009/17.2/8/19
2018	Disposición N° 1552/18	Centro Médico Unidad de Investigación Clínica- Farmacocinética FP ClinicalPharma -Clínica CIAREC, para realizar estudios de Bioequivalencia bajo los lineamientos de la normativa Disposición ANMAT N° 4009/17. 16/2/19
2017	Disposición N° 9222/17	Los laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales inscriptas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) y comercializadas, que contengan, como monodroga, alguno de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) mencionados a continuación, deberán presentar los protocolos para la realización de los estudios de equivalencia in vivo dentro de los ciento veinte (120) días corridos contados a partir de la entrada en vigencia de la presente disposición. B.O. 7/08/2017.
2017	Disposición N° 8870/17	Las especialidades medicinales que contengan los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA), como monodroga, indicados en el Anexo I de la presente, y para todas sus concentraciones autorizadas, no requerirán la realización de estudios de bioequivalencia. B.O. 2/08/2017.
2017	Disposición N° 4009/17	Se aprobaron los requisitos y condiciones que deben cumplir los centros asistenciales para realizar estudios de bioequivalencia dejando sin efecto la Disposición ANMAT N° 3598/02. (26/4/17)
2017	Disposición N° 4010/17	Déjanse sin efecto los Anexos II, III y IV de la Disposición ANMAT N° 5040/06. Apruébase el nuevo formulario para la solicitud de autorización para la realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia con las pautas y requisitos de información y documentación que figura como Anexo I de la presente disposición y forma parte integrante de la misma.

2016	Disposición N° 12704/16	Adóptense los criterios de la bioequivalencia promedio con escalamiento al producto de referencia para los IFA 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.
2016	Circular 11	Cumplimiento de exigencia de estudios de bioequivalencia aplicable a nuevas solicitudes de registro y solicitudes de registro en trámite de especialidades medicinales.
2016	Disposición N° 11247/16	Establécense los productos de referencia para las especialidades medicinales que contengan ingredientes farmacéuticos activos sujetos a estudios de bioequivalencia que figuran como ANEXO de la presente disposición.
2016	Disposición N° 6766/16	Las solicitudes de bioexenciones de Ingredientes Farmacéuticos Activos con Requerimiento de bioequivalencia deberán efectuarse de acuerdo con la “Guía para la solicitud de bioexenciones de Ingredientes Farmacéuticos Activos con Requerimiento de Bioequivalencia” que como Anexo forma parte integrante de la presente disposición.
2013	Circular N° 5/2013	Primera etapa del cronograma para especialidades medicinales que contienen los siguientes psicofármacos como IFA: CLOZAPINA, HALOPERIDOL, OLANZAPINA, QUETIAPINA y RISPERIDONA.
2013	Disposición N° 4394/13	Apruébase la normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio aplicable a los centros bioanalíticos para estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, que figura como Anexo I de la presente disposición y forma parte integrante de la misma. - B.O. 18/07/2013
2013	Disposición N° 2434/13	Establécese que los titulares de laboratorios de especialidades medicinales que contengan IFA, respecto de los cuales esta Administración Nacional exige la realización de estudios de bioequivalencia, que soliciten la aprobación de resultados de estudios realizados en el exterior, deberán cumplir con los requisitos que se detallan en el Anexo I de la presente Disposición. - B.O. 29/04/2013
2013	Disposición N° 1918/13	Establécense los criterios para la selección de una especialidad medicinal como producto de referencia para los estudios de bioequivalencia y equivalencia in vitro que figuran en el Anexo I de la presente disposición, que forma parte integrante de la misma. - B.O. 15/04/2013
2013	Circular N° 1 / 2013	Autorización de estudios clínicos de biodisponibilidad y bioequivalencia.

2012	Disposición N° 4788/12	Incorpóranse a las exigencias de realización de estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad, establecidas por disposición (ANMAT) N° 3185/99, a los ingredientes farmacéuticos activos que figuran en el Anexo I de la presente disposición, que forma parte integrante de la misma. - B.O. 30/08/2012
2012	Disposición N° 4326/12	Adóptanse como criterios de riesgo sanitario, para la inclusión de ingredientes farmacéuticos activos en el cronograma de exigencia de estudios de bioequivalencia in vivo, los obrantes en el Anexo I de la presente disposición. - B.O. 27/07/2012
2012	Disposición N° 4133/12	Establécese que, a partir de la entrada en vigencia de la presente disposición, solamente se deberán presentar resultados de estudios de bioequivalencia que se hallen comprendidos dentro del Intervalo de Confianza 90% de 0,80-1,25, tanto para Concentración Máxima como para Área Bajo la Curva. - B.O. 24/07/2012
2012	Disposición N° 4132/12	Incorpórase a la exigencia de demostración de bioequivalencia establecida en la Disposición (ANMAT) N° 3185/99, todas las concentraciones comercializadas y/o a comercializarse de una especialidad medicinal, de forma farmacéutica sólida oral, que contengan alguno de los Ingredientes Farmacéuticos Activos incluidos en la normativa nacional mencionada en el VISTO, y en disposiciones complementarias posteriores de exigencia de bioequivalencia. - B.O. 24/07/2012
2012	Disposición N° 1263/12	Establécense nuevos requisitos para la realización del estudio de bioequivalencia o equivalencia in vitro.- BO 08/03/12
2010	Disposición N° 4351/10	Desígnanse miembros de la Comisión Asesora ad honorem en temas de bioequivalencia y biodisponibilidad. (30/7/10).
2010	Disposición N° 3113/10	Incorpóranse a la exigencia de realización de estudios de bioequivalencia / biodisponibilidad establecidos por la Disposición (ANMAT) N° 3185/99, los ingredientes farmacéuticos activos Lamotrigina y Topiramato
2009	Disposición N° 758/09	PRODUCTOS MEDICINALES Criterios de bioexención de estudios de bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata.- BO 13/03/09
2009	Disposición N° 556/09	ESPECIALIDADES MEDICINALES Disposición 556/2009 Apruébase la "Guía para aplicar en los cambios de escala y cambios posteriores al registro de medicamentos sujetos a demostración de bioequivalencia". Normas SUPAC- BO 26/02/09
2007	Disposición N° 2446/07	ESPECIALIDADES MEDICINALES Incorpóranse determinados principios activos (Serolimus, Everolimus, Tacrolimus y Micofenolato) a la exigencia de realización de estudios de bioequivalencia/ biodisponibilidad, establecidos por la Disposición N° 3185/99.- BO 30/04/07

2006	Disposición N° 5040/06 (con las modificaciones de las Disp. 1746/07 y 4010/17)	Apruébase el Régimen de Buenas Prácticas para la realización de estudios de biodisponibilidad/ bioequivalencia.- BO 08/09/06
2005	Disposición N° 2749/05	Especialidades Medicinales - Producto de referencia para Principio Activo DIDANOSINA.- BO 31/05/05
2004	Disposición N° 4218/04	Especialidades Medicinales - Producto de referencia para Principio Activo LAMIVUDINA.- BO 26/07/04
2003	Resolución ex Ministerio de Salud N° 60/03	Derogación de la Resolución Ministerial N° 189/00.- BO 12/02/03
2003	Resolución 46/03 Especialidades Medicinales	Apruébase el Plan y Cronograma para la realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia de todas las especialidades medicinales que contienen principios activos. Antirretrovirales. B.O. 23/05/03
2003	Resolución SPRRS N° 19/03 (con las modificaciones de la Res. 46/03 de la S.P.R.R.S.)	Suspensión de la Resolución ex SPyRS N° 40/01.- BO 03/04/03
2002	Disposición N° 4290/02	Establecimiento de Productos de referencia para: Fenitoína, Warfarina, Etosuximida, Quinidina, Levodopa/Carbidopa y Levodopa/Benserazida.- BO 24/09/02
2002	Disposición N° 5318/02	Establecimiento de Producto de referencia para Fenitoína de liberación simple.- BO 14/11/02
2002	Disposición N° 3598/02	Declaración Jurada del Investigador.- BO 15/08/02
2002	Disposición N° 2814/02	Formas Farmacéuticas que no requieren estudios de equivalencia.- BO 21/06/02
2002	Disposición N° 7062/02	Establecimiento de productos de referencia para Teofilina.- BO 20/12/02
2002	Disposición N° 2807/02	Incorporación de la Droga Isotretinoína al Cronograma de Bioequivalencia. Selección de productos comparadores para estudios de bioequivalencia, para las drogas Carbamazepina, Oxcarbazepina, Valproato, Ciclosporina, Teofilina, Verapamilo, Digoxina e Isotretinoína.- BO 21/06/02
2001	Disposición N° 3311/01	Establecimiento de condiciones para realizar estudios de bioequivalencia de antirretrovirales y Cronograma de presentación de resultados.- BO 27/06/01
2001	Resolución Secretarial N° 40/01	Inclusión en el Cronograma de bioequivalencia de drogas antirretrovirales.- BO 09/03/01
2000	Resolución Secretarial N° 229/00	Inclusión en el cronograma de bioequivalencia de Piridostigmina.- BO 22/12/00
1999	Disposición N° 3185/99	Requerimiento de estudios de bioequivalencia.- BO 02/07/99

En la Figura 1 se observa la evolución bianual de las normativas emitidas entre 1999 y 2019.

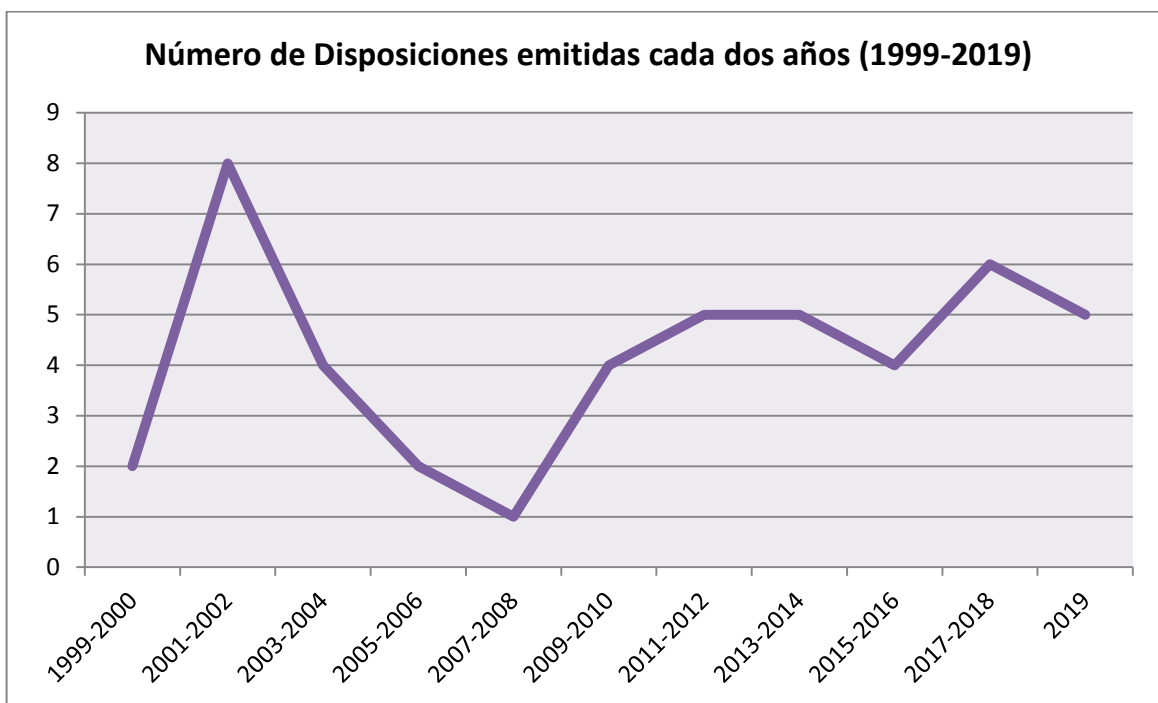


Figura 1: Curvas bianuales de Disposiciones (1999-2019)

Este grafico Descriptivo permite visibilizar las normativas emitidas y vigentes en la República Argentina para desarrollar Estudios Clínicos de Bioequivalencia y el avance durante las últimas dos décadas.

Continuando con el análisis de resultados, la producción puede revelarse según:

I- Normativas (Tabla 2)

II- Tramites finalizados con Productos declarados BE (Tabla 3)

I- **Normativas emitidas por ANMAT** en el período 1999-2019, respecto a lineamientos exigidos para la aprobación de Estudios Clínicos de Farmacocinética necesarios para la declaración de BE, obtenidas de la página de ANMAT (Pública); éstas fueron evaluadas y agrupadas en cuatro grupos según la temática a implementar:

a-Lineamientos Técnicos para la presentación de EFCABE.

b-Cronograma de incorporación de IFAS.

c-Productos de Referencia.

d-Guías de documentación según estadio de trámite a cumplir.

e-Normativa para Centros Clínicos

f-Circulares

Tabla 2: Resultados cuantitativos de las normas emitidas.

Normativas	Cantidad	Porcentaje
Guías de tramite	8	17,77
IFAs en Cronograma	9	20
Lineamientos Técnicos	12	26,66
PR	10	22,22
Centros	3	6,66
Circulares	3	6,66
Total de Normativas	45	100%

II- Trámites finalizados con Productos declarados Bioequivalentes: Se realizaron a lo largo de estos veinte años 276 Estudios de Bioequivalencia Terminados, pero existen aún ECLINBE (**543** expedientes) en trámite de papel para finalizar la declaración de la BE además de los expedientes electrónicos en curso comenzados a partir del 12 de julio del corriente año. La siguiente tabla muestra los resultados cuantitativos según grupos los terapéuticos presentados.

Tabla 3: Trámites finalizados por grupo terapéutico y/o normativa.

Grupo Terapéutico o Disposición que lo regula	Cantidad	Porcentaje
Alto Riesgo (Dispo 3185/99)	92	33,33%
Antiretrovirales (Dispo 3311/01)	129	46,73%
IFAs de Uso Crítico (Dispo4788/12)	21	7,60%
IFAs de Uso Crítico (Dispo N° 9222/17)	8	2,89%
Inmunosupresores (Dispo N° 2434/06)	16	5,79%
Topiramato-Lamotrigina (Dispo 3113/10)	10	3,62%
Total de Trámites	276	100%

CAPITULO IV:

Discusión:

Podemos observar gráficamente en las siguientes fotos, más allá de la historia cronológica del avance de estos Estudios Clínicos de BE, los cambios acontecidos.



AÑO 1999



Referencia	Fecha de envío	Fecha de firma	Número GDE	Número especial	Acciones
Expediente Electrónico EX-2019-77700552-APN-DG...	09-09-2019 15:18	09-09-2019 15:18	IF-2019-81387817-APN- DERMAHANMAT		Descargar
Expediente Electrónico EX-2019-77700552-APN-D...	09-09-2019 15:14	09-09-2019 15:14	IF-2019-81395411-APN- DERMAHANMAT		Descargar
Expediente Electrónico EX-2019-67373536-APN-DG...	09-09-2019 13:26	09-09-2019 13:26	IF-2019-81329613-APN- DERMAHANMAT		Descargar
DISPO RECTI EX-2019-77289718-APN-DGARANMAT	09-09-2019 09:31	09-09-2019 09:31	IF-2019-81199552-APN- DERMAHANMAT		Descargar
EX-2019-78388913-APN-DGARANMAT	09-09-2019 09:21	09-09-2019 09:21	IF-2019-81194776-APN- DERMAHANMAT		Descargar
EX-2019-77289718-APN-DGARANMAT	30-08-2019 18:01	30-08-2019 18:01	IF-2019-78601123-APN- DERMAHANMAT		Descargar
Expediente Electrónico EX-2019-73429931-APN-DG...	25-08-2019 11:50	25-08-2019 11:50	IF-2019-76533491-APN- DERMAHANMAT		Descargar
DISPO EX-2019-18002909-APN-DGARANMAT	22-08-2019 14:36	22-08-2019 14:36	IF-2019-75524620-APN- DERMAHANMAT		Descargar
Expediente Electrónico EX-2019-18002909-APN-DG...	20-08-2019 10:00	20-08-2019 10:00	IF-2019-74570352-APN- DERMAHANMAT		Descargar
EX-2019-67373536-APN-DG...	09-08-2019	09-08-2019	IF-2019-71102483-APN- DERMAHANMAT		Descargar

AÑO 2019

FOTO COMPARATIVA entre Expedientes presentados a lo largo de estos 20 años en modalidad papel vs Expedientes en formato electrónico "GDE".

Visto los resultados planteados se observa que existen diferencias significativas en cuanto al seguimiento de las primeras dos décadas anteriores y el actual de estos Estudios Clínicos de BE, los que podemos observar en la Tabla 4.

Tabla 4: Diferencias en cuanto a la Evaluación de los trámites de BE.

Línea de Tiempo	1999 Inicia la BE	2019 Cambio de Paradigma
IFAs	Riesgo Sanitario (Estrecho Rango Terapéutico) Drogas de Uso Critico Alta Variabilidad	Todo aquel que voluntariamente Quiera presentar un EFCABE Tendrá el mismo procedimiento y podrá obtener la BE
Tiempo de Evaluación del Expediente	90 días Tramite Protocolo 180 días Trámite finalizado	10 días estimados para evaluación de P + Entrevista y 180 días para evaluación de R

Formato de Presentación	Papel (4500-8000 fs. Aproximadamente)	Expediente Electrónico (1200 fs.)
Comienzo del Trámite	DERM	Programa de BD/BE
Participantes	Voluntarios Sanos	Voluntarios Sanos y Enfermos?
Acto Dispositivo	Protocolo y Resultados	Resultados
Centros	Autorizados por Estudio de BE	Autorizado por Centros de Farmacología Clínica.
Requisito Regulatorio	Sustitución de IFAs EFCABE	Intercambiabilidad de IFAs EFCABE

Un tema no menor a plantear en cuanto al cambio acontecido es respecto a la Sustitución vs Intercambiabilidad de estos productos una vez declarada la BE:

Es sabido que dos medicamentos son “Bioequivalentes” si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, en términos de concentración máxima (C_{máx}), tiempo máximo (t_{máx}) y grado de absorción (área bajo la curva- AUC), después de su administración en la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones son similares a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos.

Demostrar bioequivalencia implica una equivalencia en la biodisponibilidad de los dos productos, no en el efecto clínico que producen en un paciente y considerando que en los estudios mencionados no se suelen incluir pacientes en condiciones reales; importantes aspectos de eficacia y seguridad quedan sin explorar.

Al demostrar la bioequivalencia se acepta “el principio de la subrogancia”, es decir, se subroga la eficacia clínica y la seguridad terapéutica por el estudio clínico de BE (concentraciones plasmáticas y sus derivaciones C_{max} y AUC) y es lógica la inferencia de que su eficacia terapéutica también será equivalente.

Sin embargo, una definición de este tipo tiene bastantes limitaciones, y debido las mismas, se generan la mayoría de las controversias en el campo de la bioequivalencia. Diversas posturas son las tomadas a nivel mundial respecto al término Intercambiabilidad observándose que, hasta ahora, no existe consenso entre las autoridades regulatorias.

Es necesario detenerse en el concepto de **Equivalencia terapéutica**: debe dejarse planteado que la Equivalencia Terapéutica, de manera absoluta, se demuestra mediante el Ensayo Clínico Controlado de Equivalencia (con límites máximo y mínimo estadísticos o clínicos) y, aceptándose la existencia de Equivalencia Terapéutica cuando los resultados

obtenidos con el Producto Test, “caen” total dentro del intervalo prefijado de equivalencia respecto el producto de comparación.

A los efectos de reducir los costos de los medicamentos Originales (Innovadores), en la década de 1970, en los EE.UU. se estableció que una forma de abaratar costos era otorgarle a los laboratorios que así lo quisieran, ventajas regulatorias, por ejemplo la reducción en los tiempos de registro y entre las muchas alternativas planteadas, surgió, para productos de síntesis exclusivamente, que debido a que un IFA sintético establece un equilibrio entre la concentración plasmática y la concentración en el sitio de acción. De aquí surge el concepto de si hay equivalencia entre concentraciones en concentración plasmática y en biofase, es “de esperarse que haya equivalencia de efectos farmacológicos y por ende de efectos clínicos”.

Teniendo en cuenta esta situación, se estableció que tanto los estudios pre clínicos, como las tres fases de ensayos clínicos y los estudios de Biodisponibilidad, sería sustituidos o “subrogados” por las concentraciones plasmáticas para medicamentos de síntesis. De esta forma se generó el paradigma: Similitud de concentraciones plasmáticas, similitud de concentraciones en biofase y por ende se puede inferir o asumir similitud de respuesta clínica. Este paradigma de ningún modo intenta reemplazar al paradigma de la demostración de la Equivalencia Terapéutica mediante el Ensayo clínico Controlado de Equivalencia, pero es un racional acercamiento al mismo.

En general cuando se dice que un medicamento demostró la BE con otro se infiere o asume, pero no se asegura.

Por otro lado la **Equivalencia Farmacéutica** es la demostración “in-vitro” de la “performance” de liberación del principio activo desde las formas farmacéuticas Test y Referencia, basándose en el Test de Disolución y en el Perfil de Disolución, que posee como indicador de similitud de perfiles el denominado Factor F2 o factor de similaridad el cual es un Modelo Matemático que se interpreta que si el resultado es superior a 50 se asume que la curva determinada por el Producto Test, pertenece a la Familia de Curvas determinadas por el producto de Referencia y existe similaridad farmacéutica.

Bioequivalencia vs. Equivalencia Terapéutica:

En el entorno de la Bioequivalencia los EFECTOS CLINICOS que produce un fármaco no pueden medirse con precisión y exactitud, sino que se estiman como quedó explicitado anteriormente.

En los estudios de Bioequivalencia, simplemente se mide la concentración plasmática en que se asume posee su correlato con la concentración en la biofase.

Mediante los estudios de Bioequivalencia, la Equivalencia Terapéutica nunca es demostrada, solamente es inferida o asumida en una prueba donde se comparan dos formas farmacéuticas idénticas, conteniendo el mismo principio activo, pero de dos productores diferentes; esto lleva a la problemática de si el principio activo es, en un todo, exactamente igual en Producto Test y Producto de Referencia.

Por lo expresado hasta aquí puede concluirse que con los estudios de bioequivalencia se determinan con certeza “concentraciones plasmáticas y su derivados $C_{máx}$ y AUC del IFA” y mediante los Ensayos Clínicos Controlados de Equivalencia Terapéutica se establece la Eficacia y Seguridad del producto test respecto al producto de comparación.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto resulta más sencillo abordar el tema de la Intercambiabilidad. Para ello es necesario previamente establecer que:

- a) La Biodisponibilidad es una **metodología** que permite explorar Velocidad y Cantidad de principio activo que accede a la circulación mayor.
- b) Bioequivalencia es una **metodología** que compara las “Biodisponibilidades” de un Producto Test y un Producto de Referencia.
- c) La Intercambiabilidad, no es una metodología, es un **acto médico y/o farmacéutico** en el sentido de cambiar la marca de un producto conteniendo un principio activo por otra marca conteniendo el mismo principio activo en la misma concentración (y misma forma farmacéutica).

Planteados los conceptos de BD, BE y ET se comprende el último concepto que es Intercambiabilidad de medicamentos.

Continuando con las preguntas, al plantearse que un IFA es Intercambiable ¿qué se está buscando?

Lo que interesa es que el producto Test tenga la misma Eficacia y Seguridad que el Producto de Referencia, es decir, q posea la misma efectividad terapéutica.

Entonces para hacer una Intercambiabilidad de medicamentos ¿es necesario un estudio de BD/BE?.

No debe perderse de vista que los estudios de Bioequivalencia explorar (comparan) la “performance” de dos formas farmacéuticas de diferentes elaboradores, es decir comparan en que magnitud y con qué velocidad alcanzan el torrente circulatorio mayor ambas formas farmacéuticas y de allí se deriva la eficacia terapéutica

Evidentemente la Bioequivalencia no es una determinación directa de la Eficacia y Seguridad de un medicamento, ello sólo se obtiene con el Ensayo Clínico Controlado de Equivalencia Terapéutica en el que el punto final a estudiar es la eficacia y seguridad, en tanto que en los estudios de Bioequivalencia el punto final a estudiar son las concentraciones plasmáticas y las derivadas de ellas $C_{\max}$ y AUC.

A pesar de no ser los estudios de Bioequivalencia la máxima expresión de la demostración de Eficacia y Seguridad, en los últimos treinta y cinco años se ha convertido en un requisito regulatorio para asumir similitud de eficacia y seguridad de productos de diferentes productores conteniendo el mismo IFA. La experiencia ha demostrado que este paradigma se cumple en el 95% de las veces que se realiza la intercambiabilidad entre productos cuyos IFAs pueden ser intercambiables, ya sea Pasar de Producto de Referencia a Producto Test o viceversa. Existe también el caso de la intercambiabilidad de medicamentos independientes (multifuentes) que han demostrado, cada uno por su parte Bioequivalencia con el producto de referencia, pero ello no los hace intercambiables entre sí, dado que el principio de la transitividad no es aplicable en él, entorno de la Bioequivalencia.

La VERDADERA INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA, se obtiene únicamente mediante la demostración de equivalencia terapéutica (similares eficacia y seguridad) y mediante el Ensayo Clínico Controlado de Equivalencia. Ocurre que si lo que se desea es conocer si existe similaridad en la performance” de dos formas farmacéuticas iguales conteniendo el mismo principio activo, pero de dos productores diferentes, el Ensayo Clínico Controlado, por su extensión, no posee sensibilidad para detectar si existen diferencias entre ambos productos (formas farmacéuticas).

Se plantea que un estudio de BD/BE tiene muchas variables; del voluntario, del IFA y además se realiza en seres vivos con lo que esto significa, desde el punto de vista ETICO.

Los estudios en seres humanos tienen que fundamentarse muy bien para llevarse a cabo, de hecho, nuestro país a lo largo de estos veinte años, fue muy conservador a la hora de incorporar IFAs al cronograma y fue en forma gradual y paulatina que lo viene llevando a cabo.

No debe olvidarse mencionar que a pesar de todos estos interrogantes que plantean los estudios de BE, la FDA especifica que la experiencia indica que se está en el camino correcto respecto a eficacia terapéutica, dado que en los años que lleva la FDA con este sistema (más de treinta) no ha habido prácticamente problemas de “ineficacia”.

Esto se debe propender a que ocurra lo mismo con los estudios in-vitro.

Las autoridades reguladoras, los médicos y los farmacéuticos deberíamos aceptar más las evaluaciones de los estudios in vitro, los estudios que se pueden realizar en el laboratorio por ej. la velocidad de disolución algo que in vitro puede realizarse perfectamente para demostrar una posible Intercambiabilidad (incorporación del factor f2 de similaridad para todos los productos similares, respecto a un producto de referencia).

Los estudios de BD/BE tiene mucha variabilidad y sesgos, por eso a la hora del registro (REM,) nuestro país se regía solicitando equivalencia farmacéutica y sólo los IFAS contemplados en cronograma realizaban los Estudios Clínicos de Bioequivalencia.

Desafíos:

- Selección de Producto de Referencia de la región.
- Reconocimiento de estudios en la región (EFCABE realizados en otros países de Alta Vigilancia Sanitaria).
- Normativa de estudios en voluntarios sanos para registro fuera del país (ej. se realizan en el país pero se realiza el REM en otros países).
- Centros Clínicos y Ética en voluntarios sanos.

CAPITULO V:

Conclusiones:

- 1.- La Metodología de selección de los primeros IFAs, elaborada por ANMAT, fue presentada y aceptada por el Grupo de Trabajo de Bioequivalencia de la Red PARF (OPS).
- 2.- A lo largo de los veinte años de existencia del Programa de Bioequivalencia se han realizado progresivos esfuerzos para mejorar la calidad de los medicamentos.
- 3.- Se trató de un Programa muy complejo en su implementación, pudiendo asumirse que actualmente está fuera de discusión.
- 4.- Se ha trabajado con Grupos Terapéuticos diferentes (Alto Riesgo Sanitario, Antirretrovirales, Psicofármacos, etc.).
- 5.- Se ha procedido a adoptar la Clasificación Biofarmacéutica, que con su empleo adecuado permitirá reducir los Estudios en humanos sanos y con ello tender a la solución ética de los Estudios Clínicos realizados en personas sanas.
- 6.- Se demuestra que los Estudios de Bioequivalencia no representan Equivalencia Terapéutica pero son un acercamiento muy racional avalado por su concepción fármaco-estadística y la prueba del tiempo.

Referencias Bibliográficas:

- 1- Agencia de Medicamentos de EEUU <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol>
- 2- Agencia de Medicamentos de Canadá
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products.html>
- 3- Agencia de Medicamentos de Brasil
<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/bioequivalencia-e-biodisponibilidade>
- 4- Agencia de Medicamentos de Argentina
http://www.anmat.gov.ar/medicamentos/Biodisponibilidad_Bioequivalencia.asp
- 5- Agencia de Medicamentos de Europea
https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_es
- 6- Agencia de Medicamentos Española <https://www.aemps.gob.es/>
- 7- Bolaños, Ricardo y Bignone, Inés. Boletín para Profesionales Vol. X (N°3-4 unificados): 33-64 Agosto 2002
http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Publicaciones/Boletines/Profesionales/Boleprof_Agosto_2002.pdf
- 8- Bolaños, Ricardo. "Importancia clínica de la Farmacocinética clínica: ANMAT"
- 9- Declaración Universal sobre Bioética y Derechos humanos- UNESCO 2005.
- 10- Decreto 150, Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos.
<http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Decreto150-1992.pdf>
- 11- Decreto N° 1490/1992 (con las modificaciones del Decreto N° 1886/2014). (20/8/1992)
- 12- Foglia M., Albanesi M., Carignano G., Priotti J. y Verdini R, "Acciones del farmacéutico y el paciente ante la prescripción de medicamentos por nombre genérico" Comisión de Jóvenes Farmacéuticos. Rosario
- 13- Gonzales García, Ginés, de la puente, Catalina y Tarragona, Sonia. Medicamentos Salud Política y Economía, ISALUD 2005.
- 14- Guía de para la implementación de medicamentos genéricos en países de América latina y el Caribe como mecanismos para mejorar el acceso a los medicamentos. OPS 2011
- 15- Guías CIOMS 2016 – Pautas Éticas Internacionales para la Investigación relacionada con la Salud con seres humanos.
- 16- Ley de Medicamentos, N° 16.463.

- 17- Listado de Productos con BE declarada en los últimos veinte años
<https://www.argentina.gob.ar/listados-de-especialidades-medicinales-comercializadas-con-bioequivalencia-demostrada>
- 18- Listado de Centros de Farmacología Clínica autorizados (www.anmat.gob.ar)
- 19- Maceira, Daniel y otros: "El control de los medicamentos en la Argentina: el funcionamiento de la ANMAT y el INPI ", Documentos de Políticas Públicas, CIPPEC, (Diciembre 2005).
- 20- Marco para la ejecución de los requisitos de Equivalencia para los productos Farmacéuticos. Red PARF Documento Técnico N° 8, Grupo de trabajo de Bioequivalencia. OPS 2008.
- 21- Normativas: http://www.anmat.gov.ar/medicamentos/Normativa_bioequivalencia_x_IFA.pdf
- 22- Normativas:
http://www.anmat.gov.ar/medicamentos/Normativa_bioequivalencia_x_temas.pdf
- 23- Resolución Ministerio de Salud de la Nación 1480/11- Guía para Investigaciones con Seres humanos.
- 24- Ruiz María Esperanza, "La Intercambiabilidad de Medicamentos y consideraciones biofarmacéuticas y terapéuticas". Lic. Farm. María Esperanza Ruíz Universidad de La Plata 2011.
- 25- San Martín, Mariano, Luzuriaga, Juan Pedro, Bisag, Roberto. "El mercado de Medicamentos en la Argentina N° 13" (1999)
- 26- Tevi, Alan, Quiroga, Pablo y Ruiz, María Esperanza. "Procesos Biofarmaceuticos, su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia". Facultad de ciencias Exactas.
- 27- Yu, L, Amidon, G L, Polli (2002) "Biopharmaceutics Classification System, The Scientific Basis for Biowaivers Extensions" Pharm Res, 19 (7) 921-925.

Abreviaturas y Acrónimos:

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica

BD: Biodisponibilidad

BE: Bioequivalencia

DERM: Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

DCI: Denominación Común Internacional

EFCABE: Estudio Clínico de Bioequivalencia.

ET: Equivalencia terapéutica

GDE: Gestión de Documentación Electrónica

GEDO: Gestión de Documentación Electrónica de Documentos Oficiales.

I&D: Investigación y Desarrollo de medicamentos

IFA: Ingrediente Farmacéutico Activo

IP: Investigador Principal

PR: Producto de Referencia

SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

TAD: Plataforma de Trámites a Distancia

Glosario de términos

Riesgo sanitario alto: se refiere a la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad que resulten amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Riesgo sanitario intermedio: se refiere a la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas, no necesariamente graves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Riesgo sanitario bajo: se refiere a la probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Bioequivalencia: Es la comparación de las biodisponibilidades de una especialidad medicinal tomada como referencia y una especialidad medicinal en estudio. Se comparan los parámetros farmacocinéticos obtenidos con cada especialidad medicinal. Se acepta que el producto en estudio es bioequivalente con el comparador cuando sus valores (especialmente “área bajo la curva”), se encuentran dentro del intervalo de confianza del 90% (80%-125%) de los valores del comparador.

Equivalencia: Dos productos farmacéuticos son equivalentes cuando son farmacéuticamente equivalentes y, después de administrados en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos.

Equivalencia terapéutica: Dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando, siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos luego de estudios apropiados (de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o invitro). (OMS).

Nombre genérico: Es sinónimo de Denominación Común Internacional o DCI, que es el nombre aprobado por la Organización Mundial de la Salud para un determinado principio activo.

Medicamento genérico: Es un medicamento que, en países en que rigen patentes de medicamentos, es comercializado una vez que ha vencido la patente del medicamento innovador y que ha demostrado ser bioequivalente con el mismo. Muchas veces se confunde la expresión “medicamento genérico” con la de “nombre genérico”. Por ello, la OMS recomienda actualmente que, en lugar de “medicamento genérico”, sea llamado como “medicamento de fuentes múltiples”.

Medicamento similar: (copia) Es el que contiene el mismo principio activo y la misma concentración, forma farmacéutica, vía de administración, indicación terapéutica y posología. Es equivalente al producto de referencia, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, período de vida útil o envase primario. En estos casos, la equivalencia se refiere específicamente a una equivalencia farmacéutica (test de disolución comparables).

Producto de referencia: Producto para el cual la eficacia y seguridad han sido establecidas. Cuando el producto innovador no se encuentre disponible, el líder del mercado puede ser utilizado como producto de referencia (OMS, 1996), o el que determine la autoridad sanitaria para cada caso.

Producto innovador: Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de un nuevo producto-nuevo principio activo (fases pre clínicas y fases clínicas I, II, III). Este tipo de desarrollo completo no se realiza en el país.

Alternativa farmacéutica: Productos que dentro del concepto de producto similar: a) contienen el mismo PA terapéutico, siendo diferente la salificación, esterificación o complejación del mismo. b) se presentan en diferentes formas farmacéuticas o concentraciones por unidad de administración, poseyendo la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica y la misma posología.

Biodisponibilidad es la propiedad de una forma farmacéutica que determina cuánto y cómo llega la droga contenida en ella hasta la circulación sistémica.

Por definición la “Biodisponibilidad” evalúa la “PERFORMANCE” de una forma farmacéutica, implica la velocidad y la cantidad de principio activo que llega a la circulación sistémica a partir de una forma farmacéutica sólida vía oral.

Bioexención: Excepción de realizar estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad: Son los estudios que permiten determinar la equivalencia terapéutica entre el medicamento multifuente y el de referencia, empleando metodología in vivo o in vitro.

Voluntario sano: persona elegida para participar en un estudio de BE.

Cortes de plazo: solicitud de la autoridad regulatoria a los patrocinantes presentadores de estudios clínicos de BE