



1º La ANMAT y la Bioequivalencia

PARTE La aplicación de las normas de bioequivalencia, que lleva adelante la ANMAT, asegura que los medicamentos sean eficaces, seguros y cumplan con los estándares de aceptación internacional, a través de un mayor control e inspecciones de los laboratorios en el proceso de elaboración. Además, se establece una categorización de acuerdo al riesgo sanitario de cada droga.

EVOLUCIÓN DE LA NORMATIVA DE BIOEQUIVALENCIA EN ARGENTINA

El advenimiento de principios activos cada vez más eficaces, así como la existencia de medicamentos similares y las características farmacocinéticas de ciertas drogas, han obligado a tomar recaudos en función de la protección de la salud pública.

Toda agencia regulatoria de medicamentos tiene como misión asegurar que éstos posean las siguientes características: eficacia (capacidad de lograr un efecto beneficioso para la salud del individuo), seguridad (nivel de eventos o reacciones adversas tolerables de acuerdo a cada tipo de medicamento), objetivada por la relación beneficio/riesgo) y calidad farmacéutica (cumplimiento de los estándares internacionalmente aceptados).

Existen dos modelos de regulación de medicamentos: a) Modelo Regulator: la mayoría de los esfuerzos están puestos en evaluar la información que aportan los interesados. La intervención de la autoridad sanitaria consiste, fundamentalmente, en el análisis de esa información y en su eventual aprobación o rechazo.

b) Modelo Fiscalizador: se realiza una lectura objetiva de la información calificada, pero la mayoría de los esfuerzos están destinados a la verificación en el terreno de aquello que se relata en los papeles. En este modelo, la autoridad sanitaria tiene un contacto más cercano con la realidad, y ello permite que la población se encuentre más protegida. Con el objeto de lograr una mayor eficacia y transparencia, la ANMAT adoptó desde su creación el modelo fiscalizador, ya que la evaluación exclusivamente teórica suele estar cargada de subjetividad. De este modo, la ANMAT ha procedido cronológicamente con una idea rectora, partiendo, en una primera etapa, con la exigencia del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control (BPF y C). Para ello, se adoptaron las normas dictadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1975 (Disposiciones 1231/94 y 1930/95) y 1992 (Disposición 853/99). La aplicación de dichas normas implica un mayor control a los laboratorios en el proceso de elaboración de medicamentos, ya que periódicamente se efectúan inspecciones técnicas que responden al modelo fiscalizador adoptado.

Por otra parte, en 1996 se dictó la Disposición 4854/96 (sobre Buenas Prácticas de Investigación en Farmacología Clínica), en base a los modelos de la OMS, de la FDA (Food and Drug Administration, de los E.E.U.U.), de la Comunidad Europea y de la Conferencia Internacional de Armonización Farmacéutica (ICH). Posteriormente, aquella se perfeccionó con el dictado de la Disposición N° 5330/97, única norma de origen nacional en la materia que se encuentra vigente, y con plena aplicación desde su dictado. Esta norma es un estándar de referencia para establecer la metodología a emplear para la investigación con medicamentos en seres humanos, no siendo específica para ningún estudio clínico en particular sino abarcativa para todos los estudios clínicos posibles.

Año	Evento Normativo	Disposición / Resolución
1997	Ampliación de B.P.I.F.C.	Disposición N° 5330
1999	BPFyC, OMS 1992	Disposición N° 853
1999	Estudios de bioequivalencia	Disposición N° 3185
2000	Inclusión Piridostigmina	Resolución N° 229
2001	Inclusión de drogas antiretrovirales	Resolución N° 40
2001	Condiciones para estudios de antiretrovirales	Disposición N° 3311
2002	Creación de Comisión Asesora	Disposición N° 1383
2002	Incorporación de Isotretinoína	Disposición N° 2807
2002	Selección de productos comparadores	Disposición N° 2807

*BPF y C: Buenas Prácticas de Fabricación y Control

Dentro de este camino en pos de mejorar la calidad de los medicamentos, surgió el abordaje de la problemática en torno a la forma de encarar cualitativa y cuantitativamente los ensayos de bioequivalencia en seres humanos. Todo ello respetando los principios ya adoptados en la Disposición 5330/97, y con un mayor nivel de especificidad.

Por ese motivo, luego de un exhaustivo análisis de todas las variables posibles, la ANMAT adoptó el criterio concordante con el Punto 4 de las "Conclusiones y Recomendaciones" de la "Consulta de Expertos sobre Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos", realizada en Caracas (Venezuela) del 13 al 15 de enero de 1999. En esa reunión se recomendó el abordaje de la problemática de la bioequivalencia, teniendo en cuenta el concepto de RIESGO SANITARIO.

Para la selección de principios activos que deben ser sometidos a estudios de bioequivalencia, en la elaboración de la norma reglamentaria (Disposición N° 3185/99) se tuvieron en cuenta dos aspectos: por un lado, el riesgo sanitario y, por el otro, cuáles son las drogas a las que se les exige bioequivalencia en Alemania, E.E.U.U. y Canadá, países de alta vigilancia sanitaria.

DROGAS: RIESGO SANITARIO

Tomando en consideración estos aspectos, se estableció un cronograma progresivo, dinámico y adaptable, de acuerdo al riesgo sanitario de las drogas. Las categorías adoptadas fueron las siguientes:

- a) Riesgo sanitario alto.
- b) Riesgo sanitario intermedio.
- c) Riesgo sanitario bajo.

a) Riesgo sanitario alto: es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad, amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (OMS), cuando la concentración sanguínea de la droga no se

encuentra dentro de la ventana terapéutica (cociente entre la concentración máxima no tóxica y la concentración mínima efectiva).

b) Riesgo sanitario intermedio: es 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 de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

c) Riesgo sanitario bajo: es la probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad, y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

A cada tipo de riesgo se le asignó un puntaje de acuerdo a su gravedad (alto: 3 puntos; intermedio: 2 puntos; bajo: 1 punto).

Teniendo en cuenta la dos variables (riesgo y exigencia en países de alta vigilancia sanitaria), se estableció un indicador ponderado, asociando ambas variables (Riesgo x 3 + Exigencia en países de alta vigilancia sanitaria x 1). La aplicación de este modelo dio como resultado una categorización de los principios activos, que se vio plasmada en el cronograma establecido.

Allí, naturalmente, figuran en primer lugar aquellas drogas con ventana terapéutica estrecha (igual o menor que 2).

Debe tenerse presente que, para la aprobación de productos nuevos, desde 1992 se solicita la presentación de tests de disolución comparativos entre el producto a aprobar y uno de referencia. Estos estudios suelen ser útiles para documentar la equivalencia farmacéutica entre dos productos farmacéuticos similares (de fuentes múltiples).

Así, cuando los productos de fuentes múltiples de prueba y de referencia se disuelven con suficiente rapidez, se puede suponer su equivalencia in vivo. Las pruebas de disolución también son útiles en el desarrollo de productos y en la vigilancia de la uniformidad de un lote a otro durante el proceso de

fabricación, luego de que es aprobada su comercialización. Estas pruebas de disolución, para diversos principios activos y formas farmacéuticas, se encuentran codificadas en las farmacopeas de distintos países.

Los productos de alto riesgo sanitario, que son los primeros del cronograma, requieren la presentación de estudios de disolución comparativos. Éstos son evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), organismo que forma parte de la estructura de la ANMAT, antes de que comiencen los estudios in vivo (bioequivalencia).

RESOLUCIONES

Teniendo en cuenta que la problemática de la bioequivalencia es dinámica y adaptable a la evolución del conocimiento científico y a las necesidades sanitarias, el cronograma establecido en la Disposición 3185/99 no constituye un sistema cerrado sino abierto a nuevas incorporaciones.

De esa manera, el 19 de diciembre de 2000 se dictó la Resolución 229/2000, en la que se estableció que, en la primera etapa del cronograma antes mencionado, serán incluidos aquellos medicamentos utilizados en el tratamiento de la miastenia gravis que contengan Piridostigmina (Boletín Oficial N° 29552, 22/12/2000).

Por eso, el 5 de marzo de 2001 se procedió al dictado de la Resolución N° 40/2001. En ella se estableció la obligatoriedad de realizar estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, con la formulación que se comercializará en el país, para todas las especialidades medicinales que contengan, como principio activo, por lo menos uno de los antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (Boletín Oficial N° 29605 del 9 de marzo de 2001).

Esto incluye no sólo a los medicamentos de dichas características autorizados hasta el momento, sino también a aquellos que se aprueben con posterioridad.

Asimismo, con fecha 22 de junio de 2001, la ANMAT dictó la Disposición N° 3311/01. En ella se establecieron las condiciones en las que deben realizarse los estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad de las especialidades medicinales comercializadas y no comercializadas, que contengan como principio activo un antirretroviral utilizado para el tratamiento de la infección con virus HIV. Esta misma disposición estableció un cronograma de presentación de los resultados de los estudios.

Luego, el 18 de junio de 2002, fue sancionada la Disposición N° 2807/02, en la cual se estableció:

- 1- La incorporación del principio activo isotretinoína al cronograma de exigencia de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia.
- 2- La selección de especialidades medicinales a ser utilizadas como producto de referencia en estudios de bioequivalencia para los siguientes principios activos: carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, ciclosporina, teofilina, verapamilo, digoxina e isotretinoína.