



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-106791764-APN-DFYGR#ANMAT

VISTO la Ley 16.463, sus Decretos reglamentarios Nros. 9763 del 2 de diciembre de 1964 y 150 del 20 de enero de 1992 (T.O. 1993) y la Disposición ANMAT N° 9943 del 6 de diciembre de 2019 y el expediente EX-2021-106791764-APN-DFYGR#ANMAT; y

CONSIDERANDO:

Que por Disposición ANMAT N° 9943/2019 se aprobaron los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales nanofarmacéuticas.

Que la citada Disposición establece en su artículo 3° que, para el registro de nanosimilares, el solicitante deberá presentar toda la documentación requerida en el artículo 3° del Decreto 150/92 (t.o. 1993), con carácter de declaración jurada, conjuntamente con los resultados de los ensayos requeridos que permitan juzgar comportamientos similares en cuanto a su seguridad y eficacia entre el producto a registrar y el producto tomado como comparador de referencia.

Que asimismo, el artículo 7° faculta a esta Administración a requerir la ampliación de datos técnicos que estime oportunos y que brinden apoyo a la solicitud de autorización de registro.

Que los avances científicos en el ámbito de la nanomedicina presentan una evolución marcada en el transcurso de los últimos años y que se prevé que continúe avanzando, requiriendo actualizaciones y revisiones periódicas de los requerimientos regulatorios.

Que frente a la reinscripción de registros sanitarios se destaca la necesidad de complementar y actualizar lo indicado en las guías de evaluación para la inscripción en el registro de especialidades medicinales sobre la base de la experiencia adquirida, con el objetivo de dar mayor transparencia, eficacia y agilidad a los procedimientos involucrados, respecto a la documentación respaldatoria del producto en todo su ciclo de vida.

Que para demostrar que el medicamento a registrar posee atributos de calidad fisicoquímicos, actividad biológica, seguridad y eficacia similares a la especialidad medicinal comparadora de referencia, se requiere una caracterización exhaustiva del producto nanosimilar.

Que la Doxorubicina dispersión Liposomal inyectable se encuentra enmarcada dentro de la categoría de especialidad medicinal nanotecnológica, de acuerdo a lo establecido en las definiciones indicadas en la Disposición ANMAT N° 9943/19.

Que por sus características, la Doxorubicina dispersión Liposomal inyectable requiere de criterios de análisis y evaluación específicos para determinar su seguridad y eficacia.

Que en consecuencia, resulta necesario adecuar los requisitos para el registro, reinscripciones y modificaciones de datos identificatorios característicos del certificado de especialidades medicinales nanosimilares que contengan doxorubicina liposomal, en los términos de la Disposición ANMAT 9943/19.

Que la presente Disposición complementa a la Disposición ANMAT N° 9943/19 y sus futuras modificatorias.

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°. Apruébase la “Guía para la evaluación de Doxorubicina Liposomal nanosimilar”, la cual establece los parámetros críticos, requisitos, lineamientos, especificaciones y ensayos mínimos requeridos, en los términos de la Disposición ANMAT 9943/19, que figura en el IF-2022-66220287-APN-DFYGR#ANMAT que como Anexo I forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°. Apruébase la “Guía de presentación de trámites de notificación a la autoridad sanitaria”, que figura en el IF-2022-66219362-APN-DFYGR#ANMAT que como Anexo II forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 3°. Establécese que no se dará curso al registro, reinscripción y/o modificación de datos identificatorios característicos del certificado de especialidades medicinales nanosimilares que contengan Doxorubicina liposomal, hasta tanto se cumpla en su totalidad lo establecido en los artículos 1° y 2° de la presente disposición.

ARTÍCULO 4°. La presente disposición entrará en vigencia a los 60 días siguientes al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 5°. Comuníquese, publíquese, dese a la DIRECCIÓN NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL y archívese.

mm

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.08.05 16:33:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.05 16:34:16 -03:00

ANEXO I

GUÍA DE EVALUACIÓN DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL NANOSIMILAR

Sin detrimento de la información requerida por el Decreto 150/92, deberá presentar adicionalmente la documentación que se detalla a continuación.

1- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PRODUCTO:

- 1.1 Descripción de la composición general** (Sustancia activa, fracción lipídica y componentes no lipídicos): incluir concentración de la droga activa en mg/ml ó mg/vial
- 1.2 Descripción de la estructura del liposoma:** Incluir toda característica morfológica de relevancia.
- 1.3 Componentes que integran el liposoma:** indicar cada uno de los componentes que forman parte estructural del liposoma: lípidos, fosfolípidos, solución acuosa, entre otros. Incluir concentración, proporción y función de cada uno.
- 1.4 Origen de los lípidos que integran el liposoma:** deberá indicar si son de origen sintético, semisintético o natural e indicar el proveedor. Cualquier modificación deberá incluir una evaluación que determine el grado de influencia de dicho cambio en la seguridad, calidad y eficacia del producto. Se deberá notificar a la autoridad regulatoria la intención de realizar dicha modificación con el correspondiente análisis de riesgo para su evaluación y emisión de dictamen. No podrán realizarse modificaciones sin previa autorización por parte de la autoridad sanitaria.

2- CONTROL DE CALIDAD DE MATERIALES DE PARTIDA

2.1 MATERIAS PRIMAS

- 2.1.1 Doxorubicina Clorhidrato:** de acuerdo a las monografías codificadas en farmacopeas vigentes.
- 2.1.2 Componentes estructurales del liposoma:** los excipientes empleados en la estructura del liposoma deben tener una calidad acorde al fin destinado. Se deberán incluir ensayos de identificación, valoración, evaluación de impurezas y posibles productos de degradación, isómeros, características de estabilidad, ensayos microbiológicos, entre otros. Aportar certificado de origen que indique ensayos realizados con sus especificaciones.
- 2.1.3 Otros excipientes y solventes empleados en la elaboración:** deberá incluir metodología de control de calidad, de acuerdo a lo codificado en farmacopeas vigentes. En aquellos casos que no se cuente con una monografía codificada, deberá realizar el control de calidad de acuerdo a lo indicado por el proveedor y aportar certificado de origen que indique ensayos realizados con sus especificaciones.

2.2 CONTROL DE CALIDAD DE LIPOSOMAS VACÍOS

- 2.2.1 Identificación de cada uno de los componentes del liposoma**
- 2.2.2 Determinación de las cargas superficiales-Potencial Z**
- 2.2.3 Determinación del pH de la dispersión liposomal.**
- 2.2.4 Tamaño y distribución del tamaño de los liposomas (D10, D50 y D90).**
- 2.2.5 Ensayos de estabilidad del liposoma vacío:** determinar el tiempo límite y las condiciones de almacenamiento en la que pueden permanecer previo a la carga del principio activo sin modificar sus características. Los ensayos mínimos requeridos son:

- A. Determinación de parámetros críticos que hacen a la estabilidad del liposoma frente a cambios deliberados en los parámetros a considerar (pH, osmolaridad, temperatura, entre otros)
- B. Determinación de la estabilidad del liposoma en el tiempo transcurrido entre la elaboración y la carga: aspecto, pH, potencial z, tamaño de partícula y distribución de tamaño, capacidad de carga.

2.2.6 Ensayos microbiológicos: determinar la carga biológica y de endotoxinas bacterianas de los liposomas vacíos utilizando metodologías analíticas aptas. Establecer límites de aceptación, en base a la estabilidad desde el punto de vista microbiológico. En cuanto a la determinación de endotoxinas, ver lo indicado para producto terminado (punto 3.18)

En el caso que se adquieran los liposomas preformulados como material de partida deberá indicar proveedor y aportar certificado de análisis de origen con sus correspondientes especificaciones.

Para cualquier modificación propuesta por el laboratorio deberá iniciar un expediente ante esta Administración, a fin de evaluar el cambio solicitado. No podrán realizarse modificaciones sin previa autorización por parte de la autoridad sanitaria.

3- CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

Todos los ensayos deben realizarse sobre el producto en su envase primario.

3.1 Aspecto;

3.2 Caracterización morfológica del liposoma: sobre el producto terminado deberá realizar ensayos que permitan corroborar la estructura del nanoobjeto, estado cristalino y disposición del principio activo en el liposoma, espesor de la bicapa lipídica y lamellaridad obtenidos con el proceso de fabricación empleado en la elaboración de los liposomas.

Se solicitará la realización de microscopía electrónica de transmisión (TEM), o cryo-TEM.

Se aceptarán como ensayos complementarios las siguientes técnicas:

- **Espectroscopia de resonancia electroparamagnética**
- **Resonancia magnética nuclear**
- **Técnicas de fluorescencia**
- **Microscopía de fuerza atómica**
- **Otras técnicas espectroscópicas que aportan información relevante adicional, como IR, Rayos x, Dispersión láser, entre otras.**

El conjunto de ensayos realizados deberá permitir la caracterización morfológica completa, de acuerdo a los parámetros citados con anterioridad;

3.3 Propiedades termodinámicas del liposoma: determinación de la Temperatura de Transición de fase (TTF) del liposoma;

3.4 Identificación: deberá realizarse la identificación del principio activo y de cada uno de los componentes estructurales del liposoma;

3.5 pH de la dispersión liposomal: entre 5,0 y 7,0;

3.6 Ensayos farmacotécnicos para inyectables: volumen extraíble, partículas subvisibles, osmolaridad, opalescencia y límite de color;

3.7 Tamaño medio y distribución de partículas: deberá informarse el tamaño medio y la distribución indicando D10, D50 y D90;

3.8 Determinación de las cargas superficiales-Potencial Z;

3.9 Cuantificación de los componentes estructurales del liposoma;

3.10 Cuantificación del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) : la cantidad de IFA total (libre + encapsulado) deberá estar comprendida en el rango de 95-105% del valor declarado;

- 3.11 Cuantificación del IFA encapsulado:** deberá ser mayor al 90%;
- 3.12 Eficiencia de carga de IFA:** relación IFA libre / IFA encapsulado;
- 3.13 Capacidad de carga:** Relación IFA/moléculas lipídicas;
- 3.14 Impurezas orgánicas provenientes del IFA:** impurezas individuales menor o igual a 1% e impurezas totales menor o igual a 2%;
- 3.15 Uniformidad de unidades de dosificación:** de acuerdo a la Disposición ANMAT N° 9943/2019 el ensayo debe realizarse por Uniformidad de Contenido;
- 3.16 Ensayo de liberación in vitro:** deberá realizar dos tipos de ensayos, el primero (A) tendrá como finalidad la evaluación de la *performance* farmacotécnica y consistencia lote a lote; mientras que el segundo ensayo (B) será utilizado para evaluar la integridad del nanovehículo en circulación sanguínea:
- A. Ensayo de liberación del principio activo a diferentes pH y temperaturas: deberá diseñarse un ensayo que permita la evaluación de la liberación in vitro del principio activo, bajo múltiples condiciones de pH y temperaturas, representativas de las condiciones ambientales del tejido sano y tejido diana.
 - B. Ensayo de Integridad del liposoma en circulación: deberá diseñarse un ensayo que permita la evaluación de la integridad del liposoma en el plasma. Para dicho ensayo se podrá emplear como medio suero bovino, el cual deberá estabilizarse a 37 °C; el uso de membranas de diálisis de tamaño de poro adecuado resulta aceptable para este tipo de ensayo.
- 3.17 Ensayo de esterilidad:** se deberá aportar la metodología de control microbiológico específica y detallada del producto objeto de los actuados y su correspondiente ensayo de aptitud, según los lineamientos del capítulo 370 de la Farmacopea Argentina, o su equivalente de Farmacopeas internacionalmente reconocidas;
- 3.18 Endotoxinas bacterianas:** se deberá presentar el cálculo para el establecimiento del límite de endotoxinas (LE) en función de la dosis y la vía de administración del medicamento. Aportar la técnica específica y detallada del ensayo con su correspondiente ensayo de validez (incluyendo resultados), según los lineamientos del capítulo 330 de la Farmacopea Argentina o las Farmacopeas internacionalmente reconocidas. Deberá demostrar que la técnica empleada es adecuada para la formulación y que la estructura del liposoma no interfiere en la determinación de endotoxinas. Se solicita presentar resultados comparativos de este ensayo con y sin tratamiento de ruptura de los liposomas (como, por ejemplo, con tratamiento térmico), debiéndose evaluar si existen diferencias significativas entre ambas determinaciones; asimismo debe evaluarse en ambos casos el cumplimiento de las especificaciones;
- 3.19 Solventes residuales:** según lo indicado en el capítulo 715 de la Farmacopea Argentina séptima edición primer suplemento;
- 3.20 Caracterización de la capa de polietilenglicol (PEG) para liposomas PEGylados:** se deberá realizar un ensayo que permita estimar el espesor y disposición de la capa PEG en la superficie y la estabilidad de la conjugación.
- 3.21 Envase primario:** se deberá aportar metodología del control de calidad del envase primario que incluya todos los ensayos listados para envases de vidrio en el capítulo 430 de la Farmacopea Argentina y los ensayos químicos, físicos y de reactividad biológica realizados a los tapones elastoméricos según farmacopeas internacionalmente reconocidas;

4- VALIDACIONES

- 4.1 Validación de las Metodologías Analíticas:** deberá aportar la validación/verificación (según corresponda) de cada una de las metodologías empleadas en el control de calidad del producto;

4.2 Validación del proceso de esterilización: deberá aportar validación del proceso de esterilización y en base a esta, definir puntos críticos a control durante en el proceso con sus correspondientes especificaciones.

5- ESTABILIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

Deberá realizarse de acuerdo a lo establecido en el capítulo 1040 de la Farmacopea Argentina y según los ensayos descriptos con anterioridad para el producto terminado.

6- ENSAYOS DE COMPARABILIDAD

Deberá presentar datos de similitud frente al producto comparador en cuanto a las características fisicoquímicas y estudios preclínicos detallados a continuación. Estos ensayos deberán ser realizados sobre tres lotes distintos del producto similar (al menos uno de ellos a escala industrial) y del producto comparador de referencia.

6.1. ENSAYOS FISICOQUÍMICOS

Deberá presentar datos comparativos frente a producto comparador (indicar número de lote y vencimiento) de los ensayos de caracterización morfológica, distribución de tamaño de partículas, potencial zeta, temperaturas de transición de fase, caracterización de la capa de PEG y liberación in-vitro en las condiciones seleccionadas según estudio punto “3.16”.

6.2. ESTUDIOS NO CLÍNICOS

El producto nanosimilar a utilizarse en los ensayos preclínicos deberá elaborarse utilizando el proceso de fabricación final (fórmula final). Deben realizarse ensayos comparativos de farmacocinética, farmacodinamia y toxicidad, frente al producto comparador, en especies relevantes respecto a la farmacología y seguridad del producto.

6.2.1. Farmacocinéticos: realizar estudios cinéticos y toxicocinéticos a dosis simple y repetidas en distintos niveles de dosis (elegidas en base a niveles en sangre a dosis terapéuticas en humanos), en animales de experimentación, determinando en sangre, plasma o suero el IFA libre y el IFA asociado/encapsulado. Se debe demostrar la similitud del producto en estudio y el comparador, en cuanto a la absorción, distribución (con énfasis en áreas de acumulación y órganos de retención), metabolismo, eliminación, y su impacto potencial en la seguridad. Justificar la elección de la especie.

6.2.2. Farmacodinamia: Determinación de eficacia en modelos in vitro e in vivo. Demostrar la similitud del producto similar y el comparador, en la respuesta farmacodinámica, utilizando modelos in vivo apropiados, a varios niveles de dosis y régimen de dosificación justificados, según la aplicación clínica propuesta, seleccionados teniendo en cuenta la sensibilidad del modelo. Caracterizar la interacción entre el producto y las células blanco u otras células con relevancia toxicológica, en ensayos in vitro e in vivo.

6.2.3. Toxicología y Seguridad: realizar estudios toxicológicos y de seguridad farmacológica a dosis única y repetidas, comparativos entre ambos productos, en especies relevantes. El diseño de los ensayos de toxicidad debe incluir la evaluación de los tejidos donde podrían acumularse el nanoprodueto y la evaluación específica de órganos blanco de toxicidad conocidos.

Además, se debe incluir la evaluación comparativa de reactividad in vitro e in vivo y pruebas de pseudoalergia relacionadas con la activación del complemento (CARPA) en modelos animales sensibles.

8- MANUFACTURA

Según Disposición ANMAT N° 3602/18, t.o Disposición ANMAT N° 3827/18, y Anexo III de la Disposición ANMAT N°9943/19.

En función de la evaluación de la documentación presentada, esta Administración se reserva la facultad de solicitar ensayos adicionales a los descritos en este anexo, de considerarlo necesario.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Anexo I

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.30 15:03:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.30 15:03:15 -03:00

ANEXO II

GUIA DE PRESENTACIÓN DE TRÁMITES DE NOTIFICACIÓN A LA AUTORIDAD SANITARIA

De acuerdo a lo establecido en el anexo III de la Disposición ANMAT N°9943/19, los laboratorios deberán informar a la autoridad sanitaria cualquier cambio que tuviesen intención de realizar, debidamente justificado, tanto sobre los proveedores de las materias primas y productos semielaborados como sobre los procesos de fabricación, acondicionamiento y almacenamiento.

De igual modo las reinscripciones de los certificados de los productos referenciados serán evaluadas oportunamente por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo.

Dichas modificaciones serán evaluadas caso por caso, dependiendo del cambio que el laboratorio quisiese realizar y se emitirá un dictamen sobre la factibilidad de estos y/o los nuevos requerimientos de documentación y ensayos que el laboratorio deberá llevar a cabo para su aprobación.

La siguiente guía tiene como objetivo indicar, a los titulares de los productos Doxorubicina Liposomal, el procedimiento para gestionar las comunicaciones a la autoridad sanitaria, en pos de aprobación por parte de esta, sobre cambios para los cuales no existen normativas específicas vigentes emitidas por esta Administración, es decir, aquellos que no suponen trámites con impacto en el REM.

Las comunicaciones respecto a los cambios tales como de proveedores de las materias primas y productos semielaborados entre otros, deberán tramitarse de la siguiente manera:

- Presentar notificación del cambio como “Notificaciones y Declaraciones de Especialidades Medicinales”, indicar motivo, por mesa de entradas para caratulación en Sistema De Gestión Electrónica (ANMA00146) o el sistema que en un futuro lo reemplace.
- La solicitud deberá estar acompañada de la justificación pertinente y el análisis de riesgo detallado.
- La documentación a presentar deberá demostrar fehacientemente que los cambios sugeridos no impactan negativamente en la calidad, seguridad y eficacia del producto.
- Los expedientes deberán ser tramitados en el INAME, dirigidos a la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFyGR).
- El dictamen emitido por la DFyGR será enviado por la plataforma TAD o la que en un futuro lo reemplace luego de la evaluación exhaustiva de la documentación por parte de la Autoridad Sanitaria.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Anexo II

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.30 15:02:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.30 15:02:10 -03:00