Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 4133

BUENOS AIRES, 19 JUL 2012

VISTO las Disposiciones ANMAT 3185/99, 5040/06 y 1746/07 y el Expediente Nº 1-47-0000-020319-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y;

CONSIDERANDO:

Que las precitadas normas conforman el plexo normativo para los estudios de bioequivalencia en general estableciendo los límites del Intervalo de Confianza 90% para aceptar los resultados de un estudio de bioequivalencia entre un producto multifuente y el producto de referencia.

Que en el ámbito de la bioequivalencia la preocupación primaria de la Autoridad Reguladora de Medicamentos, es limitar el riesgo de una falsa declaración de equivalencia.

Que el análisis estadístico de los estudios de bioequivalencia tiene por objetivo demostrar que es improbable una diferencia clínica significativa, a partir de la evaluación de los indicadores específicos de bioequivalencia tales como la Concentración máxima y el Área Bajo la Curva Concentración Tiempo.

Que la bioequivalencia ha demostrado por más de 30 años ser una metodología eficaz (capaz de lograr el objetivo propuesto) y efectiva (logrando de manera concreta tal objetivo) para establecer similaridad de concentraciones plasmáticas entre un producto multifuente y el producto innovador.

Que existen sobradas evidencias acerca de las escasas diferencias entre

producto multifuente y producto innovador, cuando el producto multifuente ha cumplido con los estándares de bioequivalencia.

Que un estudio de bioequivalencia es un ensayo clínico farmacocinético que compara el rendimiento de dos formulaciones del mismo ingrediente farmacéutico activo y que esencialmente se subroga la eficacia y seguridad (ya demostradas con el innovador) por la concentración plasmática, reflejo ésta de la concentración en el sitio de acción (biofase).

Que en Ciencias Biológicas el concepto de "evidencia" es un concepto probabilístico, habida cuenta que las variables en estudio son variables "aleatorias" o "probabilísticas", es decir que adquieren un determinado valor dentro de un espectro de valores establecidos por el azar.

Que por ello, el "Sistema de Hipótesis" en Ciencias Biológicas es plantear una Hipótesis Alterna (H1: los hechos no se deben al azar) y una Hipótesis Nula (H0: los hechos se deben al azar).

Que con la experimentación, se trata de obtener un cuerpo de evidencia suficiente para descartar la Hipótesis Nula y entonces aceptar la Hipótesis Alterna.

Que se acuerda internacionalmente que la Hipótesis Nula se descarta cuando se acepta que existe menos de 5% de intervención del azar ($p < 0.05$).

Que en este sentido la Hipótesis Alterna (H1) a ser demostrada, es la fijada por la Autoridad Reguladora mediante la normativa específica debiendo para la República Argentina estar comprendido el Intervalo de Confianza de Concentración Máxima y Área Bajo la Curva dentro del Intervalo de Confianza

90% preestablecido entre 0,80-1,25, de acuerdo a las Disposiciones ANMAT Nº 3185/99; 5040/06 y 1746/07.

Que toda vez que un intervalo de confianza, para cualquiera de los indicadores de bioequivalencia no se encuentre enteramente dentro de estos límites se interpreta que no se ha demostrado la Hipótesis Alterna que la Autoridad Sanitaria exige que se demuestre y por lo tanto ese estudio no ha demostrado bioequivalencia entre producto multifuente y producto de referencia.

Que la Autoridad Reguladora debe minimizar el Riesgo para el Consumidor (Error Alfa o Error de Tipo I), es decir no debe declarar como bioequivalente un medicamento cuando el mismo no ha demostrado serlo.

Que esto se traduce en que cuando la Autoridad Reguladora declara a un producto bioequivalente acepta una probabilidad razonable que el producto multifuente produzca concentraciones no más allá del 80%-125% de las producidas por el producto de referencia.

Que la existencia de bioequivalencia se afirmará sólo si el Intervalo de Confianza de los indicadores respectivos se halla enteramente comprendido en el ámbito teórico de bioequivalencia.

Que se ha demostrado que en caso de encontrarse los resultados fuera del intervalo preestablecido se incrementa la probabilidad de Error Alfa o Error de Tipo I, es decir de bioinequivalencia.

Que a fojas 3/7 figura el Informe Técnico, titulado PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA (la demostración de la Hipótesis Alterna de Bioequivalencia).

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos y la Dirección de Evaluación de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- 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.

ARTÍCULO 2º.- Los resultados de los estudios que no se encuentren dentro del intervalo preestablecido de 0,80-1,25, deberán solamente comunicarse de manera resumida a esta Administración, al sólo efecto de ponerla en conocimiento que el estudio clínico ha finalizado y cuál será la estrategia implementada.

ARTÍCULO 3º.- En caso de incumplimiento de la presente disposición, los resultados presentados serán rechazados sin sustanciación alguna.

ARTÍCULO 4º.- La presente disposición entrará en vigencia al día siguiente al de

su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Notifíquese a las Cámaras de Especialidades Medicinales (CILFA, CAEMe, COOPERALA, CAPGEN, CAPEMVeL, SAFYBi), Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) y a la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA). Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº: 1-47-0000-020319-11-1

DISPOSICIÓN Nº 4133

DR. CARLOS A. CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.