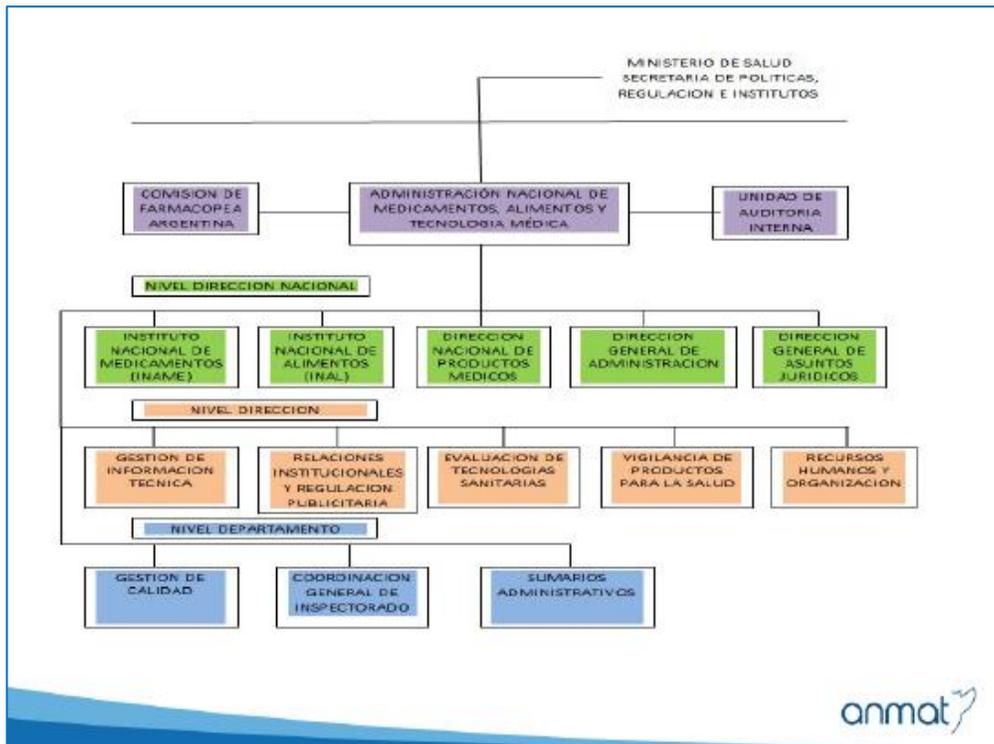


Silvia Boni

Buenas tardes, muchísima gracias por la invitación a participar de estas Jornadas y quedo a disposición de las autoridades, alumnos y colegas que están presentes para lo que quieran consultarme o necesiten. Soy, por el momento, la única representante de ANMAT que está presente.

En principio me permito recordarles que desde el año 2013 por Decreto Presidencial N° 1271 y a través de la Disposición 4584/14 se marcaron algunos cambios en las estructuras inferiores la ANMAT. Existe una nueva estructura como pueden observar en el organigrama.

Yo ocupo el cargo de directora de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, muchas veces confunden este cargo con el de directora de Evaluación de Productos Médicos.



La Evaluación de Tecnología Sanitaria es una disciplina novedosa, desafiante, desde todo lo que hay que ver y todo lo que hay que estudiar pero, básicamente, se refiere a llevar a cabo la evaluación de la efectividad de las tecnologías sanitarias ya sean de medicamentos, de dispositivos médicos o de procedimientos. Por supuesto siempre con el fin de mejorar los sistemas y los productos que van a ser usados para prevenir, diagnosticar y tratar a los pacientes. Esta es una herramienta clave a la hora de la toma de decisiones, sobre todo basada en los métodos científicos y, en algunos países, es denominada la cuarta barrera para el registro de medicamentos.

En este momento en la República Argentina, para el registro de medicamentos, sigue vigente el Decreto 150/92 y les pido disculpas a los que lo conocen, que deben de ser la

mayoría, porque voy a hacer unas aclaraciones, para poder seguir con una coherencia esta exposición.

Del Decreto N° 150, vulgarmente les decimos Art. 3° a los productos de elaboración nacional que tienen una evidencia de similaridad en el país o afuera, Art. 4° a aquellos productos inscriptos en países de alta vigilancia sanitaria y Art. 5° a los productos novedosos ya sea en sí mismo o en asociaciones de drogas que antes no están formuladas en una misma forma farmacéutica. Ahora, siempre que hablamos de Art. 5° hablamos de productos que tienen las fases preclínicas y clínicas absolutamente completas con las cantidades de pacientes adecuados a las normas científicas.

Recordemos que siempre, cualquier medicamento que vaya destinado a un paciente tiene que cumplir con seguridad, calidad y eficacia. La calidad se cumple a partir de los laboratorios y los controles de calidad durante la preparación y con el producto terminado, y la seguridad y la eficacia es lo que sobre todo tiene que controlar mi Dirección.

**NORMAS PARA APROBACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

***Seguridad *Calidad *Eficacia**

Dec. 150/92 y modificatorios :

Art. 3 : EM de elaboración nacional que estén inscriptas en el RAM de nuestro país o algunos países anexo I y art.3 inciso e) se relaciona con otros países que figuran en el anexo II.

Art. 4 : importado como producto terminado (con evidencia de comercialización de países del anexo I del Dec.150/92)

Art. 5 : novedad terapéutica no aprobada en países que no figuran en el listado de anexo I y anexo II. Documentación probar eficacia y seguridad.



Así es que llegamos a tener como función y como materia importante en la Dirección el **Registro de Medicamentos Bajo Condiciones Especiales** (Disposición N° 4622/12).

Estos son medicamentos destinados a enfermedades poco frecuentes, aquéllas que tienen una prevalencia de 1:2000 personas o enfermedades ultra raras cuya prevalencia es menor de 1:2000 personas. Se consideran serias con riesgo de muerte y/o invalidez.

Disposición ANMAT N° 4622/12

- **ENFERMEDADES SERIAS CON RIESGO DE MUERTE Y/O INVALIDEZ GRAVE**

a) Enfermedades crónicas

b) Enfermedades severas o con riesgo de muerte

En ambos casos no existan tratamientos disponibles efectivos o los existentes son inadecuados.



Además, tenemos como agravante la cantidad de pacientes que podríamos reclutar para los ensayos clínicos y, por otra parte, debido al tipo de enfermedad puede ocurrir que cuando se termine de concretar los ensayos clínicos, los pacientes ya no puedan acceder a una terapéutica que probablemente les mejore la calidad de vida o incluso los cure.

Existen otras situaciones médicas en las que, por ejemplo, el paciente tiene riesgo de vida o enfermedades llamadas catastróficas que colocan al paciente y a su entorno familiar en una situación sumamente crítica. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud hay 6.000 enfermedades poco frecuentes, que habitualmente se las denomina enfermedades raras o de medicamentos huérfanos.

Por el tipo de perfil de la industria de nuestro país, no nos gusta hablar de medicamentos huérfanos porque hemos encontrado que siempre hay alguna empresa privada o un laboratorio de producción pública en condiciones de elaborarlos.

Estas enfermedades se presentan básicamente en poblaciones pediátricas porque el 80 %, en general, son de origen genético. Se detectan en el 3 ó 4 % de los nacimientos anuales y provocan un alto nivel de mortalidad infantil, aproximadamente un 35 % en niños menores de 1 año.

En la diapositiva pueden observar las manifestaciones más frecuentes de este tipo de patologías. También existe una gama de enfermedades que no tienen un diagnóstico a tiempo y son aquéllas a las que llamamos enfermedades serias.

Disposición ANMAT N° 4622/12

MANIFESTACIONES MAS FRECUENTES:

- déficit motor (44%)
- trastornos estéticos y funcionales (37%)
- dolores crónicos (22%)
- déficit intelectual (7%)
- no existen alternativas disponibles:
ENFERMEDADES SERIAS
- falta de diagnóstico

anmat

Argentina tiene una legislación que contempla esta situación, es la Disposición N° 4622/12 pero no somos pioneros, en muchos países ya existe.

Regiones en el mundo con normativas sobre Enfermedades Poco Frecuentes y Medicamentos huérfanos



anmat

Van a poder observar en el siguiente cuadro los diferentes países con su legislación acorde para este tipo de enfermedades.

	Argentina	Colombia	Perú	Chile	Ecuador	Estados Unidos	Japón	Australia	Unión Europea
Marco Legal (año)	Ley para el cuidado de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes (2011) Disposición de Registro Bajo condiciones especiales (2012)	Ley 1392 para Enfermedades Huérfanas (2010) Ley 1438 (2011)	Ley para la atención integral de las personas que padecen enfermedades raras o huérfanas. (2011)	Regla de salvamento en el Plan Auge (2005 al 2013)	Ley Orgánica Reformativa a La Ley Orgánica de Salud, Ley 67 (2012)	Ley de Medicamentos Huérfanos (1983)	Enmiendas a la Ley de Asuntos farmacéuticos (1993)	Adiciones a la Ley de Bienes Terapéuticos (1999)	Reglamento 141(2000 (2000)
Autoridad Regulatoria	NSAL ANMAT	MPS/CRES	MSAL	ISP	MSP	FDA/ OOPD	MHLW/ RMDA	TGA	EMA
Alcance	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos Dispositivos Médicos Alimentos	Medicamentos Dispositivos Médicos	Medicamentos	Medicamentos
Naturaleza de la enfermedad	Rara Seria	Raras Ultrararas Olıvidades	Rara Huérfana	Rara Huérfana Seria	Rara Huérfana	Rara *	Rara y seria sin tratamiento alternativo	Rara*	Amenazante para la vida o crónicamente debilitante sin tratamiento alternativo
Prevalencia (igual o inferior a)	1: 2.000	1: 5.000	No establecido	No establecida	1: 10.000 para raras 1: 50.000 para ultrararas	67:100.000	4: 10.000	11: 100.000	1: 2.000
Incentivos Regulatorios	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
Incentivos Económicos	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI
Incentivos Comerciales	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI

Fuente: M Manzoldo Maestría en Farmacopolíticas Universidad ISALUD - Año 2014



Lo que nos diferencia de los otros países es que no damos una garantía o un monopolio a la empresa que registra el medicamento porque estamos dentro del marco y del esquema del Decreto N°150/92. Con lo cual quiere decir que, si un laboratorio inscribe un producto para una enfermedad rara, otro laboratorio puede querer inscribir el mismo Ingrediente Farmacéutico activo (IFA) para esa enfermedad.

La realidad es que cuando empezamos con esto pensábamos que iba a ser una enfermedad, un IFA y un titular pero nos encontramos con un escenario que podíamos tener una enfermedad, un IFA y dos laboratorios interesados.

Así que estamos trabajando para establecer criterios a los que les estamos llamando de homología en lugar de criterios de similaridad, porque el criterio de similaridad se demuestra con una evidencia de comercialización y en un esquema en fase tres de ensayos clínicos completa, con por lo menos 3000 pacientes. Y en el caso de enfermedades raras muchas veces va a costar muchísimo reclutar 3000 pacientes.

Los siguientes son los requisitos que les solicitamos a los titulares que están interesados en este tipo de medicamentos. Como les dije anteriormente la mayoría es una población pediátrica y muchas veces resulta muy complicado reclutar pacientes, que los padres acepten la participación del niño en este tipo de estudios.

Disposición ANMAT N° 4622/12

REQUISITOS PARA LA SOLICITUD

- Haber finalizado
 - Fase Preclínica
 - Fase Clínica I y II completas
- Presentación de Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PGR*) PMEES.
- Comunicar informes periódicos.
- Firma de consentimiento informado.



En cuanto a la **Operativización**, en la **Fase I** el titular tiene que solicitar una audiencia con el plenario de la Comisión multidisciplinaria. La misma cuenta con médicos farmacólogos que van a estudiar las fases preclínica y clínica, expertos en calidad de medicamentos, en cumplimiento de buenas prácticas de elaboración. Además se lleva a cabo un análisis y complementación de la información brindada (consultas a Orphanet.org; ClinicalTrials.gov, Base de datos de ensayos clínicos en la UE, Medline), para hacer una evaluación riesgo-beneficio del producto presentado.

Una vez que se asigna y se entiende que la documentación está en condiciones de ser analizada y presentada por el laboratorio, se le concede una entrevista con una serie de pautas. En las primeras entrevistas que tuvimos notamos que eran orientadas a vender a la ANMAT el producto, entonces la acotamos, les comunicamos qué puntos si o si deben abordar y qué aspectos médicos sanitarios. De todas maneras, no es vinculante porque después los expertos van y leen toda la documentación y analizan, es decir que no deben considerar que si se aceptó una primera audiencia para presentar el expediente, el producto va a salir inscripto.

En la **Fase II** se realiza la evaluación por parte de la Comisión multidisciplinaria, asignación de la Categoría de Inscripción del producto Bajo Condiciones Especiales. Intervienen todas las áreas correspondientes de ANMAT: Farmacología, Dirección de Evaluación de Registro de Medicamentos, el INAME que es el área técnica que verifica el control de calidad y la Dirección de Evaluación de Tecnología Sanitaria, cuya dirección tengo a mi cargo. Una vez que el área de farmacología aceptó el plan de monitoreo y de eficacia, efectividad y seguridad, se emite un dictamen colegiado y luego se eleva con un proyecto de disposición al Administrador Nacional.

El medicamento registrado tiene una vigencia de 12 meses, distinta a los registros comunes que son de cinco años, durante los cuales debe presentar informes periódicos e informe anual del PMEES. Evaluados los resultados, si son adecuados, se reinscribe el

producto por otros 12 meses, así hasta que se concluya la Fase III. La Comisión está facultada a convocar a expertos en el tema cuando lo crea necesario. La verdad es que cada patología tiene expertos que saben muchísimo en la materia así que cuando creemos necesario nos reunimos con ellos para que nos den su opinión.

Tenemos un instructivo donde está todo muy pautado, también está incluido lo que se tiene que presentar en cada expediente.

ÍNDICE	
Instructivo general	
Antecedentes del producto	
Características del producto	
Farmacología Preclínica	
Farmacología Clínica	
Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad	
Información farmacéutica	
Rótulos y Prospectos	
Expediente completo	



El mecanismo del expediente no es como el de los productos inscriptos bajo el paradigma del decreto N° 150/92 sino que es un expediente de papel que se carga en una parte de la red a la que sólo tienen acceso una serie de profesionales autorizados. Toda la información está en formato electrónico y se puede hacer la evaluación de todas las áreas en el mismo momento para no demorar. Esto es muy beneficioso porque existe una urgencia moral, si el producto puede beneficiar a alguno de los pacientes.

Voy a puntualizar que se le solicita en cada ítems.

Antecedentes del producto

- ✓ Breve descripción de la enfermedad/síndrome
- ✓ Etiología
- ✓ Epidemiología
 - N° de pacientes en Argentina
 - Prevalencia
 - Incidencia
 - Indicadores epidemiológicos con la nomenclatura internacionalmente aceptada (por ej.: Hazard Ratio (HR), Riesgo Relativo (RR))
- ✓ Rango etario
- ✓ Historia natural de la enfermedad
- ✓ Descripción del cuadro clínico
- ✓ Tratamientos existentes, e impacto sobre la historia natural de la enfermedad.

- ✓ Agencias regulatorias que otorgaron registro
- ✓ Otras opciones terapéuticas y ventaja esperable del nuevo medicamento

Características del producto

- ✓ Origen del IFA (síntesis, semisíntesis, biológico)
- ✓ Denominación Común Internacional (DCI)
- ✓ Denominación Común Argentina (DCA)
- ✓ Nombre comercial
- ✓ Indicación/es
- ✓ Restricciones de uso

Farmacología Preclínica

- ✓ Mecanismo de acción
- ✓ Estudios farmacodinámicos
- ✓ Modelos experimentales utilizados
- ✓ Presentación de las Curvas Dosis-Respuesta *in vitro* e *in vivo*
- ✓ Referencias bibliográficas

Farmacología clínica

- ✓ Panorama general del estado de la Investigación
- ✓ Clínica al momento de la presentación de la solicitud Fase I, II, III
- ✓ N° de estudios N° total de pacientes incorporados
- ✓ Estudios Farmacocinéticos
- ✓ Estudios de Biodisponibilidad

Plan de Eficacia, Efectividad y Seguridad

- ✓ Monitoreo de la eficacia
- ✓ Monitoreo de la efectividad
- ✓ Monitoreo de la seguridad. Plan de Gestión de Riesgo (PGR)

Información farmacéutica

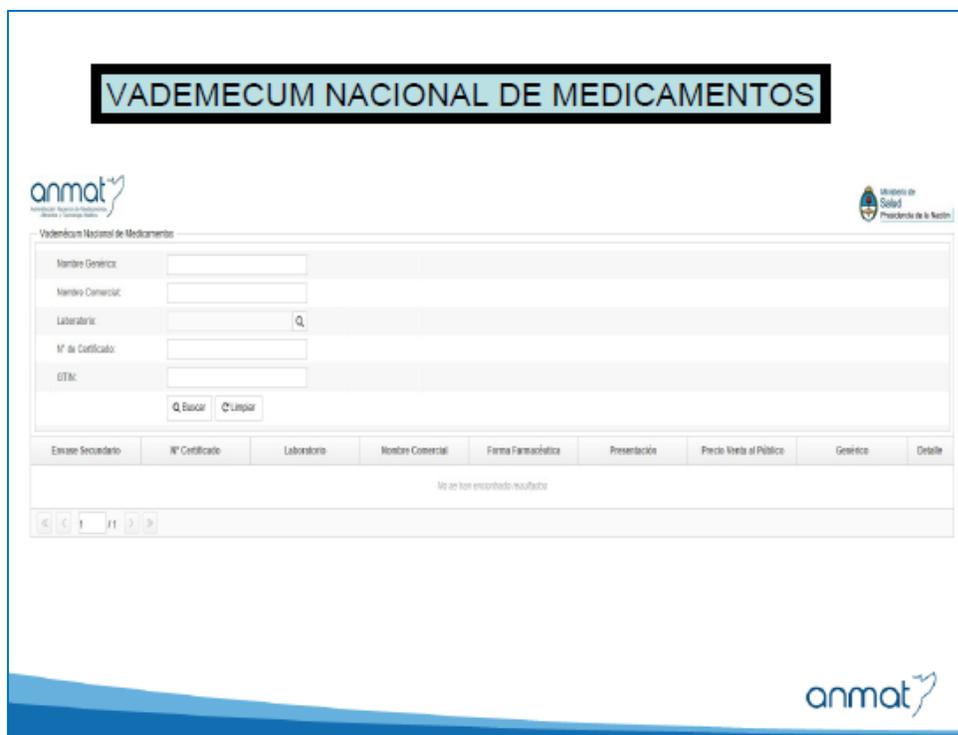
- ✓ Datos del producto
- ✓ Datos de elaborador
- ✓ Proceso de producción
- ✓ Rótulos y prospectos
- ✓ Información para el paciente

Algunos que ya me han escuchado, probablemente hayan visto esta diapositiva, pero es para recordarles que para nosotros como ANMAT, el registro del medicamento no sólo contempla la evaluación en papel de lo que es propuesto por la firma. Tiene varias miradas, éstas son las cuatro más importantes.



Nosotros fuimos uno de los primero que implementó la verificación de consistencia de información o verificación técnica o primer lote. Estos productos también tienen que someterse a esta etapa de fiscalización y cumplida la misma recién el producto puede salir a la comercialización.

En la página de ANMAT hay un minisitio que se llama Vademécum Nacional de Medicamentos. En este vademécum se puede hacer la consulta por número de certificado, por nombre comercial del producto, por nombre del laboratorio o por el ingrediente farmacéutico activo. Reporta todos los productos que cumplieron con la etapa de registro, de verificación técnica y están en comercialización. El sistema los ordena por precio, y en el margen derecho hay una lupita que si "cliclean" pueden tener el producto con todas las presentaciones autorizadas y que realmente están en comercialización y luego acceder al prospecto autorizado en comercialización de ese producto.



Este Vademécum Nacional de Medicamentos se basó en el Listado Oficial de Medicamentos actualmente Comercializados (LOMAC).

En este momento se está trabajando en una aplicación para dispositivos móviles de acceso absolutamente gratuito y libre para pacientes, profesionales de la salud, del Formulario Terapéutico Nacional Argentino y lo estamos haciendo con la COMRA. Consideramos que será algo superador porque ellos no tienen todos los IFAs inscriptos y comercializados. Va a tener distintas aplicaciones, una descripción de la droga, las características, las interacciones y luego va a tomar la información del vademécum respecto a qué productos hay disponibles y con qué precios están en el mercado.

Para concluir y abusando de la gentileza de la gente de FEFARA quiero comentar que hace una semana se ha firmado una Resolución Conjunta entre el Ministerio de Salud y el Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca (Resolución 834/15 y 391/15) sobre Resistencia a los Antimicrobianos.

Nuestro país está trabajando seriamente desde hace dos años y ANMAT forma parte de reuniones multidisciplinarias en el Ministerio de Salud para analizar el problema de la resistencia a los antimicrobianos.

Este problema tiene muchas facetas, no es culpa de un sólo actor, ni puede tener una sola mirada. Existe un excesivo uso de antibióticos tanto en infecciones ambulatorias como en el ámbito hospitalario. Otros factores que contribuyen son: la automedicación, el incumplimiento de la posología, inadecuadas presentaciones de antibióticos a la venta, escasa innovación en la última década en este tipo de productos. También, en sanidad animal se usan los antibióticos como promotores del crecimiento de los animales.

Todo ello hace que se vaya generando una resistencia y, en realidad, lo que estamos viendo es que algunos antibióticos fueron superados ampliamente. Hoy, algunos pacientes

muy comprometidos médicamente, sólo responden a aquellos viejos medicamentos como la colistina, la polimixina b, que habían caído absolutamente en desuso.

También hay una realidad, hace muchos años que no se descubren nuevas moléculas antibióticas.

Esta Resolución plantea una estrategia nacional para el control de la resistencia antimicrobiana.

Los antibióticos desde el año 1969, aproximadamente, tienen una condición de venta bajo receta archivada, todos sabemos por experiencias propias que muy pocas veces se solicita la prescripción para su archivo, en el acto de la dispensa. No podemos solucionar esto de un día para el otro pero si cada actor toma conciencia del problema que podemos dejarle a nuestras futuras generaciones, creo que podemos avanzar en algo muy interesante.

Desde ANMAT lo que se hizo fue revisar que realmente todos los antibióticos tuvieran esta condición de venta bajo receta archivada (excepto los de uso externo de probada acción local) y crear un foro, un ámbito de ANMAT Federal para empezar a sensibilizar a los colegas y a las Autoridades Sanitarias en esta problemática.

También se va a revisar la adecuación de las presentaciones a duración y dosis recomendadas para que a la gente no le sobre ni les falte tratamiento. Para ello necesitamos contar con la parte médica de las vías de tratamiento y recomendaciones a nivel ministerial.

Además se compromete ANMAT a implementar procedimientos ágiles de revisión de nuevos métodos diagnósticos y nuevos productos.

Como siempre digo dimos un paso adelante pero nos falta mucho y acá contamos con todos ustedes para seguir avanzando.

Muchas gracias.