



**RECOMENDACIONES PARA
IMPLEMENTAR "RELIANCE"
REGULATORIO PARA LA EVALUACIÓN
DE CAMBIOS POST-REGISTRO (PAC)**

F: FARMA

Abreviaturas en este documento

CMC-PAC	Controles Químicos y de Fabricación: Cambios post-registro
DSUR	Informe de Actualización de Seguridad de Desarrollo
eCPP	Certificado Electrónico de Producto Farmacéutico
ECSP	Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas
eGMP	Certificado electrónico de Buenas Prácticas de Manufactura
FIFARMA	Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica
BMP	Buenas Prácticas de Manufactura
BPreL	Buenas Prácticas de Reliance
BPR	Buenas Prácticas Regulatorias
ICH	Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para medicamentos de uso humano
ML	Nivel de Madurez
ARN	Autoridad Regulatoria Nacional
PAC	Cambios post-registro
OPS	Organización Panamericana de la Salud
Red PARF	Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica
PACMP	Protocolos de Gestión de Cambios Post-Registro
PSUR	Informe Periódico Actualizado de Seguridad
AR	Autoridad Regulatoria
OMS	Organización Mundial de la Salud

Los cambios post-registro de los medicamentos han aumentado rápidamente en los últimos años, y más rápido de lo que las Autoridades Regulatorias Nacionales (ARN) pueden afrontar de forma fiable. Esto es tanto una preocupación como un desafío para los países latinoamericanos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado recientemente dos documentos que serán fundamentales para las actividades de fortalecimiento del sistema regulatorio de los países, incluida la cooperación, la convergencia y la transparencia regulatoria.

Las Buenas Prácticas Regulatorias (BPR) y las Buenas Prácticas de Reliance (BPRel), publicadas como Anexos 10 y 11 en el 55° informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas (ECSP) (Serie de Informes Técnicos de la OMS 1033) [1], tiene como objetivo apoyar a los países para mejorar la supervisión y regulación de medicamentos y productos sanitarios, y promover una mayor colaboración entre los reguladores, tanto a nivel regional como internacional, para aprovechar los recursos de manera más eficiente y garantizar que los productos sanitarios de calidad lleguen a las personas de forma más rápida.

Este documento se ha desarrollado para centrarse únicamente en los cambios administrativos legales, farmacéuticos y químicos de acuerdo con las definiciones de la OMS.

Cambios post-registro legales y de calidad para medicamentos: el impacto en la cadena de suministro y cómo el Reliance puede ayudar a minimizar este riesgo

A medida que avanza la ciencia, hay un número creciente de innovaciones terapéuticas que generan una mayor cantidad de cambios post-registro a escala global. Estas innovaciones terapéuticas requieren cambios frecuentes para adaptarse a la naturaleza dinámica de las cadenas de suministro.

El descubrimiento de más de una indicación terapéutica para un fármaco se está volviendo cada vez más común, pero los recursos limitados disponibles para que las Autoridades Regulatorias puedan monitorearlos agrega complicaciones poco evidentes que pueden resultar en retrasos significativos en el proceso de aprobación. Esto amenaza potencialmente el suministro de productos a algunos territorios y podría afectar directamente el acceso de los pacientes a la terapia.

Tales interrupciones de la terapia en curso podrían tener consecuencias graves, incluida la muerte en algunas situaciones. Como resultado de esto, existe la necesidad de desarrollar mecanismos cada vez más ágiles y confiables para evaluar y autorizar los cambios post-registro solicitados [2, 3].

El propósito de este documento es proporcionar recomendaciones a los fabricantes y a las Autoridades Regulatorias Nacionales para mejorar los procesos de toma de decisiones regulatorias por medio de la implementación de Reliance, hacer estos procesos más eficientes y, por lo tanto, acelerar el proceso de aprobación cuando corresponda.

CAMBIOS POST-REGISTRO

Las principales razones por las cuales el suministro de medicamentos puede verse afectada por un cambio post-registro son:

- La demanda del país o región no puede ser cubierta por la cadena de suministro (capacidad de producción) del sitio de fabricación;
- Las situaciones de contingencia pueden requerir la adición de fuentes alternativas de suministro;
- Puede ser necesario el desarrollo de formulaciones más seguras y eficaces;
- El sitio de fabricación puede haber superado los plazos regulatorios establecidos en el país de origen para implementar el cambio y, por lo tanto, arriesga su autorización de fabricación.

Cuando un nuevo producto se fabrica a granel, sufre ajustes en sus especificaciones que se consideran cambios post-registro los cuales requieren aprobación previa a la implementación. El lanzamiento debe esperar la aprobación de dichos cambios.

Esto se vuelve aún más crítico cuando los fabricantes implementan la guía (ICH) Q12, del Consejo Internacional de Armonización que incluye herramientas regulatorias y habilitadores con principios rectores asociados que deberían mejorar la capacidad de la industria para administrar cambios post-registro, ya que dichos cambios pueden ser parte de las condiciones estipuladas en el registro original que no requieren un sometimiento subsecuente en el país de origen [4].

La disponibilidad de indicadores clave de desempeño dentro de las Agencias Regulatorias, alineados con las Buenas Prácticas Regulatorias, es importante ya que brinda transparencia y es una herramienta para la mejora continúa relacionada con la eficiencia y la eficacia [5].

Desafíos en la gestión de los cambios post-registro en América Latina y el Caribe

La gestión de los cambios post-registro en América Latina y el Caribe enfrenta diversos desafíos, particularmente para los pequeños Estados con recursos limitados [6], que no permiten una evaluación y conclusión efectiva por parte de las Autoridad Regulatoria. Éstos incluyen:

- **Tiempos de aprobación y recursos humanos:** Las Autoridades Regulatorias destinan la mayor parte de sus recursos humanos a la evaluación de nuevas solicitudes de registro, con la intención de ofrecer más alternativas a los pacientes. Esto genera una acumulación ("backlog") de solicitudes de cambios post-registro pendientes de atención, lo cual se ha venido incrementado en los últimos años [2].
- **Falta de armonización en las regulaciones:** Como miembros de ICH, Brasil y México son los dos únicos países de América Latina que tienen una clasificación definida para cambios post-registro basada en el riesgo o impacto en la calidad, eficacia y seguridad del producto. Estos están alineados con la clasificación establecida por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América y la Agencia Europea de Medicamentos. Sin embargo, según los datos publicados disponibles, se observa una importante inversión de tiempo en la evaluación de cambios post-registro en Brasil para el 2021 [4].
- **Falta de regulación específica para cambios post-registro:** La mayoría de los países de la región no aplican una clasificación de cambios post-registro basada en el riesgo, con requisitos diferentes para desarrollos de bajo riesgo versus desarrollos de alto riesgo. De hecho, los cambios se evalúan bajo el mismo nivel de criticidad y se debe presentar un expediente técnico completo. Esto impacta en el sometimiento inmediato de cambios hasta que se cuente con la documentación específica del país, particularmente cuando se requiere un estudio de estabilidad completo.
- **Diferencias en tiempos de implementación y plazos de agotamiento de stock:** Una vez aprobado, el cambio post-registro debe ser implementado dentro de los plazos y periodo de tiempo establecidos en la normativa el país fabricante. Vencido este tiempo puede comprometer (retrasar) la aprobación para otros países a los que se exporta el producto para su comercialización. La falta de normas definidas para la evaluación y homologación de cambios post-registro que estén permitidos por las Autoridades

Regulatorias dificulta la planificación de la implementación del proceso de cambio. Como esto no permite el cumplimiento de la normativa del país fabricante o del país importador, puede dar lugar a dos tipos de situaciones críticas:

1. Destrucción del producto debido a la imposibilidad de agotar el stock del producto que se está comercializando previo a la aprobación del cambio. Esto sucede si la normativa sanitaria del país exportador establece que el cambio aprobado debe implementarse en un corto tiempo.
2. Falta de stock del producto ya que el país fabricante debe implementar el cambio para cumplir con la normativa local y no poner en riesgo su certificación de Buenas Prácticas de Fabricación (BPM).

Además, la implementación de ICH Q12 para las autoridades regulatorias de referencia podría ser otro elemento que tendrá un impacto en el suministro en otros países.

¿Cómo podemos incorporar Reliance en nuestras evaluaciones de cambios post-registro?

Según la OMS, el "Reliance" ocurre cuando un sistema regulatorio utiliza información y/o evaluaciones realizadas por una institución diferente para tomar sus propias decisiones. Es importante tener criterios claros en la selección de autoridades de confianza. Hay muchas formas de tomar estas decisiones, pero muchas se basan en una evaluación del sistema regulatorio para desempeñar muy bien ciertas funciones.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) utiliza el término "Autoridad de Confianza" para describir este concepto. (Consulte la nota conceptual de la Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación de Medicamentos [PANDR] de 2018 sobre los principios de Reliance para obtener una discusión más completa sobre este tema [7]).

Antes de hacer recomendaciones, es necesario definir el concepto de "similitud de producto". Según la OMS, el Reliance solo se puede implementar si "... el producto médico que se evalúa es esencialmente el mismo que se presentó a la Autoridad Regulatoria de referencia". (1)

Debido a que pueden surgir algunos conceptos erróneos comunes, es necesario aclarar que:

La similitud del producto NO significa
• Sitios de fabricación o proveedores idénticos.
• Registros o documentación idénticos.
• Indicaciones o condiciones de uso idénticas en todo el mundo.

Para comprender el concepto de similitud del producto, se debe aplicar un enfoque basado en el riesgo y con bases científicas para garantizar esta similitud y hacer posible la aplicabilidad del Reliance y el mantenimiento del suministro.

La transparencia entre las partes es un principio clave para las Buenas Prácticas Regulatorias, además de ser fundamental para una confianza efectiva.

Compromiso de los miembros de la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA) con la convergencia regulatoria efectiva en América Latina

Las empresas que son miembros de FIFARMA reconocen que la industria tiene un papel, no solo en la implementación de las Buenas Prácticas Regulatorias, sino también en cómo garantizar que los procesos que contribuyen al ciclo de vida del producto se mantengan y sean lo más eficientes posible. Esto ayuda a las Autoridades Regulatorias a tener un proceso formal que facilita los cambios post-registro y los procedimientos de reconocimiento.

Recomendaciones

Las Autoridades Regulatorias Estrictas pueden aplicar mecanismos dinámicos de farmacovigilancia y vigilancia posteriores a la aprobación:

- Realización de inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura en sitio, verificando la implementación y ejecución efectivas de los principios aplicados internacionalmente, tales como las directrices ICH Q9 (Gestión de Riesgos de Calidad [8]) e ICH Q10 (Sistema de Calidad Farmacéutica [9]);
- Vigilancia y control del mercado. Tener la habilidad de seguir cambios programados como transferencias de fabricación, actividades de vigilancia posteriores a la comercialización, que incluyen entre otras, el control de importaciones y exportaciones, cambios en las autorizaciones de comercialización y la lucha contra la falsificación;
- Actualización de equipos que impactan los portafolios de productos;
- Actualización de procesos de fabricación, controles en proceso y controles de producto terminado;
- Vigilancia. Recopilación y evaluación de información relacionada con la seguridad de los medicamentos y sus eventos adversos y la capacidad de tomar decisiones regulatorias a partir de la información obtenida.

Para la correcta implementación de los lineamientos ICH Q12 por parte de los fabricantes, se recomienda considerar cambios post-registro previamente aprobados por una Autoridad Regulatoria Estricta con el fin de reducir los tiempos de aprobación y la inversión de recursos por parte de las Autoridades Regulatorias Latinoamericanas.

Es importante señalar que se recomienda la adopción de un mecanismo de Reliance o de reconocimiento unilateral para la aprobación de los cambios post-registro. Siempre y cuando el

titular del registro sanitario haya solicitado el uso de dicho mecanismo de Reliance en una solicitud de un producto como el registrado; tanto en el país donde se pretende utilizar el Reliance, como en el proceso donde la Autoridad Regulatoria Nacional ha definido que se puede utilizar Reliance.

Para tales efectos, es necesario que las Autoridades Regulatorias emitan un mecanismo de Reliance formal y establezcan en qué solicitudes se adoptará. También es importante tener en cuenta que es fundamental establecer objetivos claros de rendición de cuentas, incluso sobre cómo funcionará el proceso y cuánto tiempo llevará. Los procesos con poca retroalimentación, o que toman una cantidad de tiempo injustificable, desalientan a la industria y niegan el acceso de los pacientes a los productos.

Al someter una solicitud, recomendamos que los solicitantes incluyan Protocolos de Gestión de cambios post-registro (PACMP) en su solicitud de registro de conformidad con las reglamentaciones locales, junto con una justificación que sugiera el uso de Reliance ante la autoridad.

El procedimiento de análisis optimizado para cambios post-registro de productos generales puede adoptarse cuando se cumplen los siguientes requisitos.

La industria debería presentar:

- Aprobación, aceptación, carta de acuse de recibo o correo electrónico de la Autoridad de Referencia seleccionada para el procedimiento de reconocimiento unilateral, si la autoridad así lo emite.
- Dossier con las secciones afectadas por el cambio según la normativa local.
- Carta solicitando la implementación del mecanismo de Reliance o de reconocimiento unilateral.
- Justificación de cualquier diferencia entre el producto aprobado por la agencia de referencia y el producto del país donde se presenta el cambio, según las Buenas Prácticas de Reliance de la OMS [1], o la justificación que sustente las diferencias en la clasificación del cambio por parte de las agencias involucradas.

Selección de autoridades de referencia/de confianza:

En última instancia, depende de la Autoridad Regulatoria individual y de su gobierno determinar la autoridad de referencia o de confianza adecuada. Sin embargo, la decisión debe estar informada por datos en lugar de reputación o alineaciones internacionales históricas.

Documentación complementaria para cambios post-registro:

Algunas Autoridades Regulatorias Nacionales pueden solicitar documentación adicional para productos farmacéuticos además de los proporcionados a la autoridad de referencia/de confianza seleccionada. Esto no se recomienda bajo el uso de Reliance para cambios post-registro ya que la preparación de esta información adicional, incluida la traducción, requiere tiempo y recursos que pueden causar demoras innecesarias en el envío de estos documentos, lo que en última instancia afectará el acceso del paciente a productos importantes.

Requisitos que debe cumplir la Autoridad Regulatoria Nacional (ARN) con la Agencia de Referencia

- Aprobación, aceptación, carta de acuse de recibo o correo electrónico emitido por la agencia de referencia.

Nota: No se emiten Informes de Evaluación Pública para todos los cambios post-registro. Recomendamos confiar en las cartas de aprobación emitidas por la Autoridad de Referencia para todos los cambios (excepto nuevas indicaciones y ampliaciones de línea). Esto es consistente con las buenas prácticas mencionadas en el Anexo 1 de la Directriz de Buenas Prácticas de Reliance de la OMS para el procesamiento de cambios post-registro.

Además, recomendamos que las Autoridades Regulatorias latinoamericanas miembros de ICH, a saber, Brasil y México, que adopten la directriz ICH Q12 (CONSIDERACIONES TÉCNICAS Y REGULATORIAS PARA LA GESTIÓN DEL CICLO DE VIDA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS [4]) para garantizar la continuidad del suministro de nuevas terapias que se presentarán en el corto plazo.

Las **Autoridades Regulatorias de Referencia*** para este documento son las siguientes:

1. Autoridades con las que las Autoridades Regulatorias Nacionales hayan firmado acuerdos de cooperación o un memorando de entendimiento.
2. Autoridades Regulatorias de Referencia designadas por la PAHO.
3. Autoridades listadas por la OMS en el Nivel de Madurez 4 (WLA ML 4).
4. Autoridades estrictas según Informe Técnico 1003 de la OMS.

La lista mencionada en el punto 3 aún no está publicada por la OMS y la lista mencionada en el punto 4 dejará de ser válida una vez que se designe el WLA ML 4 mencionado en el punto 3 en la descripción anterior.

MENSAJES CLAVES

A medida que avanza la ciencia, hay un número creciente de innovaciones terapéuticas que generan una mayor cantidad de cambios post-registro a escala global.

La gestión de los cambios post-registro en América Latina y el Caribe enfrenta diversos desafíos, particularmente para los pequeños estados con recursos limitados [6], que no permiten una evaluación y conclusión efectiva por parte de las Autoridades Regulatorias. Estos incluyen: tiempos de aprobación y recursos humanos, falta de armonización en las regulaciones, falta de regulación específica para cambios post-registro y diferencias en los tiempos de implementación y plazos de agotamiento de existencias.

Se recomienda la adopción de un mecanismo de Reliance o reconocimiento unilateral para los cambios post-registro. Este documento contiene recomendaciones sobre cómo aplicar mecanismos de Reliance para cambios post-registro.

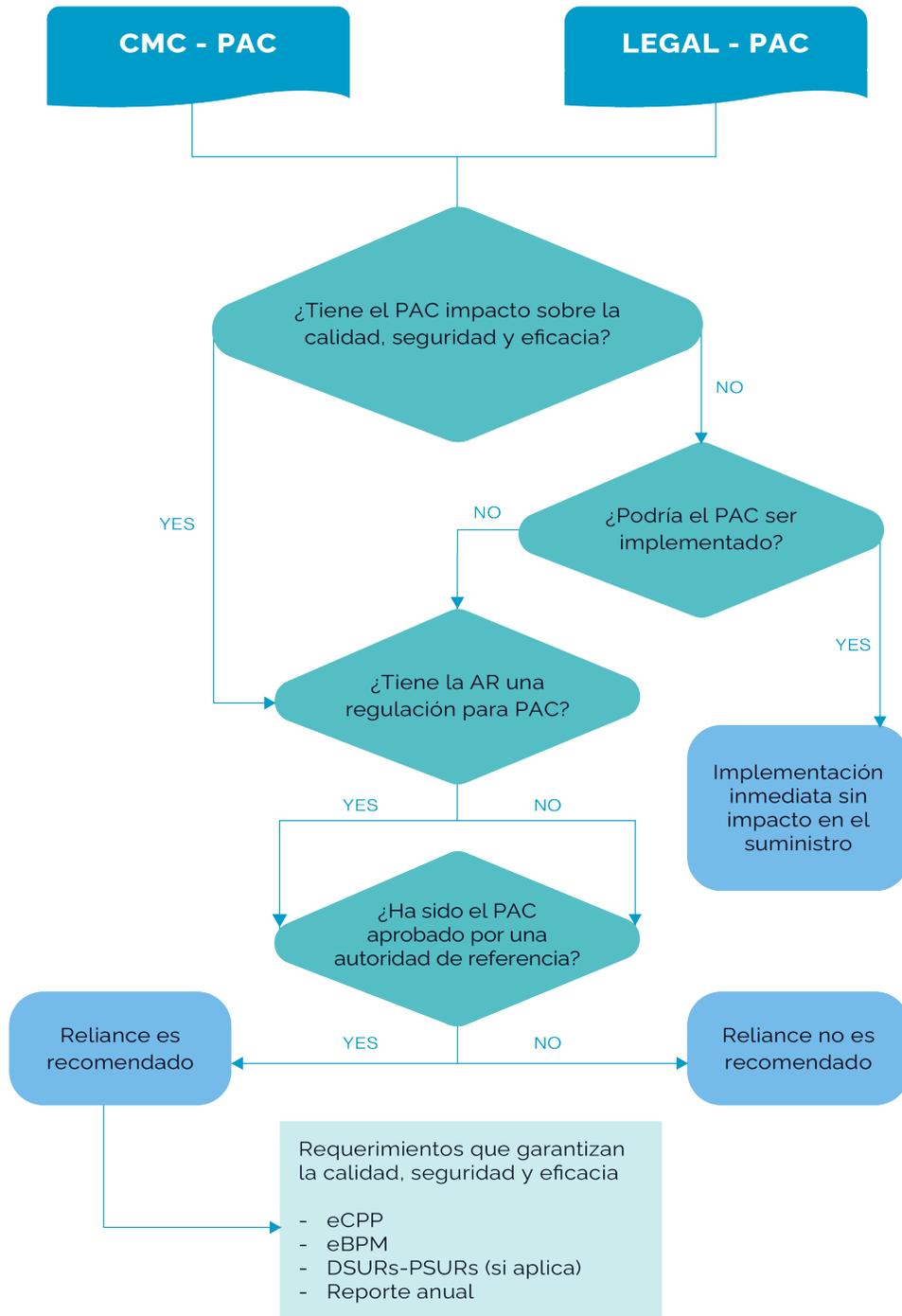
Este documento proporciona una lista de criterios para la consideración de las autoridades de referencia, que incluyen: Autoridades con las que las ARN han firmado acuerdos de cooperación o un memorando de entendimiento; Autoridades Regulatorias de Referencia designadas por la PAHO; Autoridades enumeradas por la OMS en el Nivel de Madurez 4 (WLA ML 4); y autoridades estrictas según Informe Técnico 1003 de la OMS.

Este documento se ha desarrollado para centrarse únicamente en los cambios administrativos legales, farmacéuticos y químicos de acuerdo con las definiciones de la OMS.

Referencias Bibliográficas:

1. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series 1033 (55th report; 2021). Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340323/9789240020900-eng.pdf>
2. Pan American Health Organization. Regulatory System Strengthening in the Americas. Lessons Learned from the National Regulatory Authorities of Regional Reference. Washington D.C., Abril 2021. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53793>
3. World Health Organization (2021). Evaluating and publicly designating regulatory authorities as WHO listed authorities. Geneva. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240023444>
4. European Medicines Agency (2017). ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management_en.pdf
5. Rodriguez H, De Lucia ML. A Proposal of a Combined Convergence Regulatory Strategy Applied to Post-Approval Changes by Latin American Countries, Reducing Workload and Allowing Continuous Improvement to Guarantee the Quality, Safety, and Efficacy of Medicines. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:768376. doi: 10.3389/fmed.2021.768376.
6. Regulatory System Models for Small States/Markets with Limited Resources. Concept Notes and Recomendaciones. Ninth Conference of the Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization (PANDRH). San Salvador, del 24 al 26 de Octubre de 2018. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52387>
7. Regulatory reliance principles: concept note and recommendations. Ninth Conference of the Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization (PANDRH). San Salvador, del 24 al 26 de Octubre de 2018. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51549>
8. ICH Harmonised Tripartite Guidelines. Quality Risk Management: Q9. Noviembre 9 de 2005. Disponible en <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>
9. ICH Harmonised Tripartite Guidelines. Pharmaceutical Quality System: Q10. Junio 4 de 2008. Disponible en <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>

Diagrama de flujo: Implementación de "Reliance" regulatorio para la evaluación de los cambios post-registro (PAC)



CMC-PAC: Controles Químicos y de Fabricación: Cambios post-registro. **DSUR:** Informe de Actualización de Seguridad de Desarrollo. **eCPP:** Certificado Electrónico de Producto Farmacéutico. **eGMP:** Buenas Prácticas de Fabricación Electrónica. **PAC:** Cambios post-registro. **PSUR:** Informe Periódico Actualizado de Seguridad.

FIFARMA



www.fifarma.org