ACERCA DEL PROCEDIMIENTO ESTABLECIDO POR LA AUTORIDAD REGULADORA CHILENA, PARA LA DEMOSTRACIÓN DE LA REPRODUCIBILIDAD DEL PROCESO DE MANUFACTURA (VALIDACIÓN) COMO REQUISITO PARA OPTAR AL RECONOCIMIENTO DE LA CONDICIÓN DE EQUIVALENTE TERAPÉUTICO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO

La regulación chilena establece que para optar al reconocimiento como equivalente terapéutico de un producto farmacéutico debe acreditarse la reproducibilidad (validación) del proceso de manufactura y presentar un estudio farmacocinético de biodisponibilidad comparativa. En la actualidad es obligatorio presentar estudios de reproducibilidad en las solicitudes para el registro simplificado cuando los productos farmacéuticos contienen moléculas que están en exigencia de demostrar Bioequivalencia (BE) y se encuentran en formas farmacéuticas sólidas orales (comprimidos y cápsulas) o en soluciones acuosas. Esta exigencia aplica además en los casos en que el producto está registrado y se solicita modificación al registro sanitario por demostración de BE y para las solicitudes de registro simplificado y ordinario que presenten antecedentes en forma voluntaria. **En este contexto, es necesario señalar que el informe para demostrar que el proceso es reproducible, es un antecedente con el que se debe contar antes de la presentación de la solicitud al ISP.**

Procedimiento para la demostración de la reproducibilidad del proceso de manufactura:
El procedimiento establecido por la autoridad reguladora chilena incluye dos categorías denominadas vía extendida y vía abreviada. Esta diferenciación se estableció en base a los tiempos necesarios para la evaluación de los antecedentes presentados y la necesidad de tener una mayor cantidad de medicamentos bioequivalentes disponibles para la población.

Vía extendida:
Esta vía implica el cumplimiento de un protocolo con 8 niveles de requisitos, que incluyen elementos del entorno del proceso (3 niveles) y elementos que caracterizan el proceso (5 niveles), los cuales se encuentran íntimamente relacionados con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). La evaluación conforme de este protocolo implica el reconocimiento del proceso de manufactura como validado, por parte de la autoridad reguladora chilena.

Entorno del proceso:

Nivel I:

Calificación equipos de los Sistemas de Apoyo Crítico (HVAC, Agua, Aire Comprimido, Vapor, Gases).

Calificación y mantenimiento de equipos: de fabricación, de control de proceso y de control de calidad.

Nivel II

Validación de limpieza para los equipos involucrados en la fabricación.

Nivel III

Validación de metodologías analíticas.

Caracterización del proceso:

Nivel IV

Consistencia Documental: fórmula registrada o en trámite de registro, fórmula patrón, planillas de fabricación, especificación de producto terminado, trazabilidad del proceso productivo.

Nivel V

Análisis de Riesgo (parámetros críticos del proceso, atributos críticos de calidad y criterios de aceptación) y plan de muestreo.

Nivel VI

Cumplimiento de criterios de aceptación de características de calidad.

Nivel VII

Análisis Estadístico Intralote: estadística descriptiva, histogramas (definir distribución datos), análisis de Capacidad, Gráficas de Control, entre otros.

Nivel VIII

Análisis Estadístico Interlote: ANOVA y Test de Bartlett.

Nota: En la actualidad el nivel VIII es sólo informativo.

Los antecedentes necesarios, para avalar el cumplimiento de cada uno de los niveles, deben ser entregados por medio del formulario F-VPP 01 para los productos farmacéuticos con formas farmacéuticas sólidas y mediante el formulario F-VPP 03 para productos con soluciones acuosas y gases medicinales (ver Nota Técnica N° 9). Estos formularios tienen como propósito facilitar la presentación y la evaluación de los antecedentes y cabe mencionar que el tipo de formulario es independiente de la solicitud de un nuevo registro (ordinario o simplificado) o modificación de un registro por Bioequivalencia (referencia BF), no deben ser modificados por el solicitante y **deben ser debidamente completados cada vez que se presenten estudios para demostrar que el proceso de manufactura es reproducible**.
En todos los casos, deben adjuntarse como requisito excluyente, los respaldos que den cuenta del cumplimiento de los 8 niveles señalados precedentemente. Para ello, debe utilizarse el medio tecnológico que se adecue al tamaño de la información (Plataforma GICONA, dispositivos de almacenamiento y enlaces web, entre otros).

Vía abreviada:
Este es un procedimiento desarrollado por la autoridad reguladora chilena, para facilitar el cumplimiento del requisito normativo de demostrar la reproducibilidad del proceso de manufactura. En un sentido más amplio, es un reconocimiento a la labor de las autoridades reguladoras de alta vigilancia sanitaria y nivel IV OMS, en el manejo de las BPM para la acreditación de la validación del proceso y la obtención de la condición de BE. Sin embargo, **NO** exime del cumplimiento de todos los requisitos para demostrar la reproducibilidad del proceso de fabricación. Se puede acceder a esta opción también, cuando la presentación involucra productos denominados homólogos (productos que sólo difieren en su denominación comercial y registro sanitario, bajo el alcance de la Resolución Exenta N° 1531/13).

Procedimiento abreviado usando documentación de Autoridades de Referencia (Resolución Exenta N° 2274/12, decreto exento N°634/13 y decreto Exento N°17/19)
La Resolución 2274, estableció un procedimiento abreviado para la demostración de la reproducibilidad del proceso de manufactura en base a la presentación de un certificado vigente de cumplimiento BPM de la planta donde se fabricó el producto y un certificado de producto farmacéutico (CPP por sus siglas en inglés o un certificado de libre venta, CLV) para verificar el nombre de la planta de fabricación (que debe coincidir con el certificado BPM), la fórmula del producto (que debe coincidir con la registrada o que se quiere registrar en el ISP) y

el estado de comercialización del producto, luego los Decretos Exentos N° 634/13 y N° 17/19 expandieron el universo de autoridades reguladoras. Esta disposición reglamentaria constituyó una puerta de entrada para facilitar el acceso de la población a medicamentos bioequivalentes y no puede entenderse en ningún caso como una eximición de la realización de la validación del proceso de manufactura de acuerdo con las BPM vigentes. En este contexto, los antecedentes que demuestren que el proceso es reproducible deben ingresarse cuando la autoridad reguladora nacional lo considere pertinente, de acuerdo con las características descritas para la vía extendida en el párrafo pertinente de esta Nota Técnica. En todo momento mientras el producto se encuentre con registro vigente en el país, es responsabilidad del titular mantener un certificado BPM y CPP vigentes, el desempeño del producto y la reproducibilidad del proceso de manufactura. En consecuencia, es responsabilidad del titular del registro enviar al ISP los nuevos certificados vigentes

Procedimiento abreviado usando documentación del Sistema de precalificación de la OMS (Resolución Exenta N° 2803/09)

La documentación para acceder a esta modalidad es la presentación de información de respaldo que certifique que el producto se encuentra precalificado por la OMS. De la misma forma que la opción anterior, esta disposición reglamentaria constituyó una vía para facilitar el acceso de la población a medicamentos bioequivalentes y no puede entenderse en ningún caso como una eximición de la obligatoriedad de demostrar la reproducibilidad del proceso de manufactura, siguiendo las mismas indicaciones del procedimiento anterior (vía extendida). En todo momento, mientras el producto se encuentre con el registro vigente, es responsabilidad del titular mantener la precalificación de la OMS vigente, el desempeño del producto y la reproducibilidad del proceso de manufactura.

Otros casos: Desarrollo Controlado (Resolución Exenta N°1133/13)

Esta disposición reguladora permite la presentación de la validación prospectiva del proceso de manufactura en un lote tamaño industrial, cuando este ha sido desarrollado siguiendo las indicaciones de las guías ICH Q8 y Q9. En este contexto, el producto no puede salir al mercado hasta que haya sido ejecutada y completada la validación con los lotes adicionales, documentación que una vez obtenida, debe entregarse a la autoridad reguladora.

Para la presentación de esta alternativa de acreditación de la validación se dispone de un formulario de presentación de antecedentes específico, F-VPP 05.

Acreditación de la validación del proceso de manufactura (VPP), equivalencia terapéutica (EQT) y actualización del registro sanitario:

De acuerdo con el DS N° 3/2010, la autoridad sanitaria puede solicitar información para **mantener actualizado el registro sanitario**, en ese contexto, después de un año de haberse otorgado la resolución de EQT la autoridad sanitaria podrá solicitar como complemento, que el titular presente el informe con los resultados extendidos de la validación cuando se hubiese utilizado la vía abreviada de presentación de antecedentes. Con esto, se busca facilitar otras acciones ligadas a la mantención de la condición de BE de un producto farmacéutico, como la autorización de las modificaciones al proceso de fabricación (las que se encuentran bajo la normativa de la Guía MOVAL), como la incorporación de un nuevo fabricante de API ya que permite tener un punto de referencia sobre el cual hacer la comparación. Es necesario recordar que, el fabricante del producto farmacéutico debe realizar los estudios de reproducibilidad durante la instalación del proceso de fabricación y antes de realizar el estudio farmacocinético de biodisponibilidad, **de manera que esta exigencia no es un nuevo requisito o un ejercicio redundante para volver a pronunciarse sobre una decisión ya tomada.**

Mantención del estado validado del proceso de manufactura:

La autoridad reguladora chilena ha establecido dos procedimientos para este propósito:

1. Fiscalización: Realizado por el Subdepartamento de Fiscalización de ANAMED de acuerdo con una planificación realizada utilizando una matriz de riesgo.
2. Evaluación de las modificaciones post validación: Para ello deben seguirse las indicaciones de la guía denominada G-MOVAL.

Nota: Es responsabilidad del titular mantener el estado validado del producto, su desempeño y por lo tanto su condición como bioequivalente.

CONTROL DE CAMBIOS			
DE	**A**	**FECHA**	**CAMBIO EFECTUADO**
-	Versión 0.0	25-02-2020	Creación del documento.
Versión 0.0	Versión 1.0	04-08-2020	Se "aclara" la obligatoriedad de los titulares de registros de productos EQT de contar con los antecedentes de la reproducibilidad del proceso de manufactura.