ACERCA DE LAS MODIFICACIONES POST VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO

La regulación chilena reconoce la necesidad que tiene la industria farmacéutica de realizar modificaciones en los procesos de manufactura, esta situación es especialmente sensible cuando se trata de procesos validados. Para ello, el Subdepartamento de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Bioequivalentes a través de la Sección de Calidad y Validación de Productos Bioequivalentes ha establecido procedimientos que permiten la conducción regulatoria de ellos, en ese sentido, las modificaciones se han categorizado de acuerdo con el siguiente listado:

1. Cambios a la fórmula del producto
2. Cambios al sitio de fabricación (*)
3. Cambios al proceso de manufactura (procesos y equipos)
4. Cambios al tamaño de lote
5. Cambio o incorporación del fabricante del o los principios activos (sigla en inglés API).

(*) Los cambios de sitio de fabricación nivel 2 y 3 deben ser ingresados por la prestación 4111121, "CAMBIO/AMPLIACIÓN DE FABRICANTE (PRINCIPIO ACTIVO, PRODUCTO SEMIELABORADO, GRANEL. SEMITERMINADO, TERMINADO Y SOLVENTE)".

Todos los cambios señalados fueron agrupados en la Guía G-MOVAL-01(**), en ese documento se entregan los lineamientos técnicos para llevar a cabo cada uno de ellos. **En este contexto, esta Nota Técnica tiene como propósito indicar los procedimientos operacionales que la Autoridad Sanitaria ha establecido para realizar el ingreso de la información, la evaluación respectiva y la generación de las resoluciones autorizando los cambios en caso de que la información ingresada esté conforme.**

(**) Esa guía actualmente entrega los lineamientos para el estudio de los cambios realizados en productos farmacéuticos EQT sólidos orales y productos referentes.

Ingreso de la información:

Para este procedimiento, el Instituto Salud Pública a través de la Unidad de Planificación desarrolló la prestación llamada: "MODIFICACIÓN DE PROCESO PRODUCTIVO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO" codificada como 4150071(***). Esta prestación permitirá que los titulares puedan informar los cambios realizados al proceso de fabricación de productos EQUIVALENTES

TERAPEUTICOS y REFERENTES que cuentan con la validación de proceso productivo (VPP) aprobada.

Esta prestación debe pagarse independientemente de la forma de ingreso de los antecedentes ya sea por vía manual-presencial en la Sección de Gestión de Productos y Servicios, o por la plataforma GICONA.

(***) El pago del arancel asociado a la prestación 4150071 se debe realizar por única vez. Este pago involucra la etapa de autorización del cambio y la etapa de vigilancia.

Estructura de la presentación de los antecedentes:

Esta prestación se ha desarrollado en dos etapas:

1. Solicitud de autorización del cambio

Los solicitantes deberán presentar los antecedentes a través de la plataforma GICONA o vía manual, utilizando el formulario F-VPP 04 en sus formas (A) o (B) según el nivel de cambio bajo el alcance de la G-MOVAL 01. El resultado será la emisión de una resolución que autoriza la realización del cambio o bien en caso contrario, entregará una resolución de rechazo. La documentación necesaria que debe presentarse a través de la plataforma GICONA o vía manual para cada cambio, se indica en la siguiente tabla:

PRIMERA ETAPA: AUTORIZACIÓN DEL CAMBIO (Productos EQT)		
NIVEL I	**Cambio de:** Proceso Equipo Tamaño de lote Sitio de fabricación	Documentos para presentar: - Formulario **F-VPP 04 (A)** - Carta notificando el cambio (otro antecedente)
	Cambio de: Fórmula	Documentos para presentar: - Formulario **F-VPP 04 (A)** - Última resolución de fórmula aprobada en el registro sanitario - Última resolución de EPT aprobada en el registro sanitario - Propuesta de EPT en formato Word editable (https://www.ispch.cl/anamed/medicamentos/notas-tecnicas-al-usuario/) - Certificado de análisis de producto terminado con el cambio - Reporte estudio de estabilidad (1 Lote) - Análisis de riesgo para justificar el cambio - Informe con la validación del proceso antes del cambio (cuando se hubiese acogido a la vía abreviada) - Otro (nueva VPP o revalidación u otro antecedente que estime conveniente)
NIVEL II	**Cambio de:** Proceso Equipo Tamaño de lote	Documentos para presentar: - Formulario **F-VPP 04 (B)** - Última resolución de fórmula aprobada en el registro sanitario - Última resolución de especificaciones de producto terminado aprobada en el registro sanitario - Certificado de análisis de producto terminado con el cambio

		- Análisis de riesgo para justificar el cambio - Informe con la validación del proceso antes del cambio (cuando se hubiese acogido a la vía abreviada) - Estudio de estabilidad, ya sea como protocolo o reporte, con resultados parciales o finales. - Perfiles de disolución comparativos - Otro (nueva VPP o revalidación u otro antecedente que estime conveniente)
	Cambio de: Fórmula	Documentos para presentar: - Formulario **F-VPP 04 (B)** - Última resolución de fórmula aprobada en el registro sanitario - Última resolución de EPT aprobada en el registro sanitario - Propuesta de EPT en formato Word editable (https://www.ispch.cl/anamed/medicamentos/notas-tecnicas-al-usuario/) - Certificado de análisis de producto terminado con el cambio - Análisis de riesgo para justificar el cambio - Informe con la validación del proceso antes del cambio (cuando se hubiese acogido a la vía abreviada) - Reporte estudio de estabilidad - Perfiles de disolución comparativos - Otro (nueva VPP o revalidación u otro antecedente que estime conveniente)
NIVEL III	**Cambio de:** Proceso	Documentos para presentar: - Formulario **F-VPP 04 (B)** - Última resolución de fórmula aprobada en el registro sanitario - Última resolución de EPT aprobada en el registro sanitario - Análisis de riesgo para justificar el cambio - Certificado de análisis de producto terminado con el cambio - Estudio de estabilidad, ya sea como protocolo o reporte, con resultados parciales o finales - Informe con la validación del proceso antes del cambio (cuando se hubiese acogido a la vía abreviada) - Perfiles de disolución comparativos - Otro (nueva VPP o revalidación u otro antecedente que estime conveniente)
	Cambio de: Fórmula	Documentos para presentar: - Formulario **F-VPP 04 (B)** - Última resolución de fórmula aprobada en el registro sanitario - Última resolución de EPT aprobada en el registro sanitario - Propuesta de EPT en formato Word editable (https://www.ispch.cl/anamed/medicamentos/notas-tecnicas-al-usuario/) - Análisis de riesgo para justificar el cambio - Certificado de análisis de producto terminado con el cambio - Reporte estudio de estabilidad - Informe con la validación del proceso antes del cambio (cuando se hubiese acogido a la vía abreviada) - Perfiles de disolución comparativos - Otro (nueva VPP o revalidación u otro antecedente que estime conveniente)
Sin nivel	**Cambio de:** Fabricante de principio activo	Documentos para presentar: - Formulario **F-VPP 04 (B)** - Informe con la validación del proceso antes del cambio (cuando se hubiese acogido a la vía abreviada) - Certificado GMP vigente del nuevo fabricante - Certificado de análisis de calidad del API del nuevo fabricante

		- Estudio comparativo de las especificaciones entre los principios activos (del registro y el nuevo) - Estudio de estabilidad, ya sea como protocolo o reporte, con resultados parciales o finales - Certificado de análisis de producto terminado con el nuevo fabricante de principio activo - Perfiles de disolución comparativos - Otro (nueva VPP o revalidación, Drug master file u otro antecedente que estime conveniente)

2. Vigilancia

Luego de transcurrido un año desde la autorización del cambio y considerando lo señalado en la G-MOVAL 01, el titular del registro sanitario deberá presentar un informe con el impacto del cambio sobre el producto farmacéutico. El resultado de la evaluación de los antecedentes será la emisión de una resolución (****) que, en caso de ser favorable, indicará que se mantienen tanto el estado validado del proceso y la condición de EQT del producto, si corresponde. Con la emisión de la resolución señalada finaliza el procedimiento de modificación.

(****) La resolución se genera ya que se pagó el arancel disponible para estos fines en la primera etapa. Este documento es el que formaliza la autorización y que permite la actualización del registro sanitario.

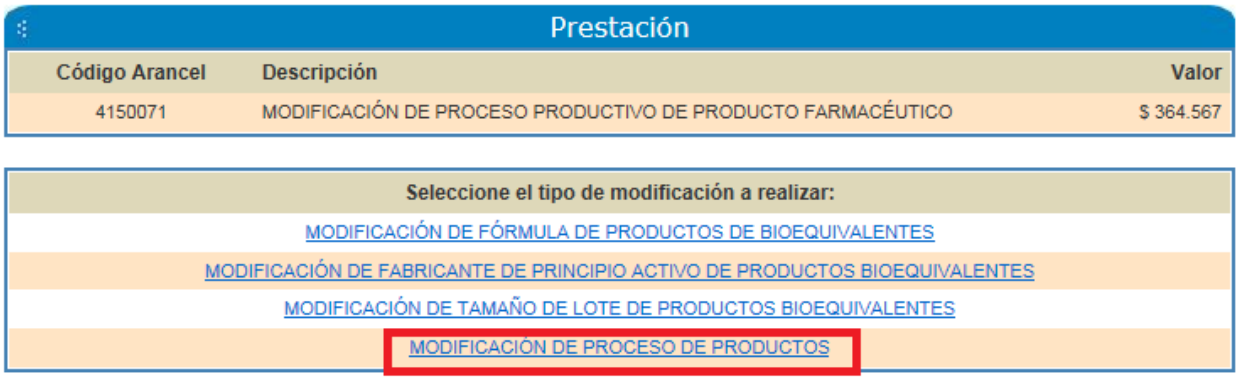
La documentación necesaria que debe presentarse para demostrar que el cambio implementado no ha ocasionado una variación en el desempeño del producto, se indica en la siguiente tabla:

SEGUNDA ETAPA: VIGILANCIA (Luego de un año de la autorización del cambio)		
NIVEL I	**Cambio de:** Fórmula Proceso Equipo Tamaño de lote Sitio de fabricación	Documentos para presentar: - Formulario **F-VPP 04 (A)** - Revisión anual de producto (RAP) con el cambio - Otro (nueva VPP o revalidación u otro antecedente que estime conveniente)
NIVEL II Y III	**Cambio de:** Fórmula Proceso Equipo Tamaño de lote	Documentos para presentar: - Formulario **F-VPP 04 (B)** - Certificado de análisis de producto terminado - Perfiles de disolución comparativos - Estudio de estabilidad completo o reporte anual de estabilidad - Otro (nueva VPP o revalidación u otro antecedente que estime conveniente)
Sin nivel	**Cambio de:** Fabricante de principio activo	Documentos para presentar: - Formulario **F-VPP 04 (B)** - RAP con el cambio - Estudio de estabilidad completo o reporte anual de estabilidad - Otro (nueva VPP o revalidación u otro antecedente que estime conveniente)

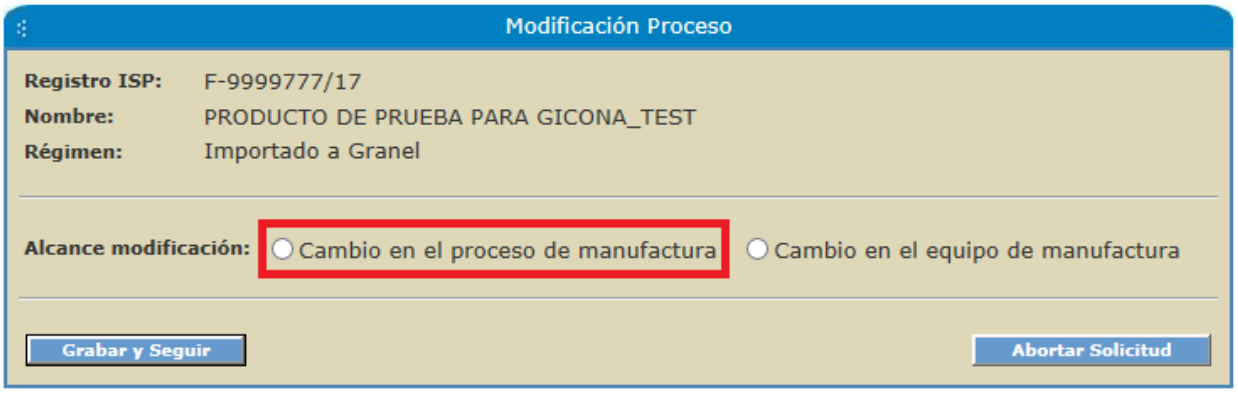
NOTA: En la etapa de vigilancia se deberán adjuntar los estudios o reportes "finalizados". Ejemplo: los resultados del estudio de estabilidad completos.

Cambios de Sitio de Fabricación:

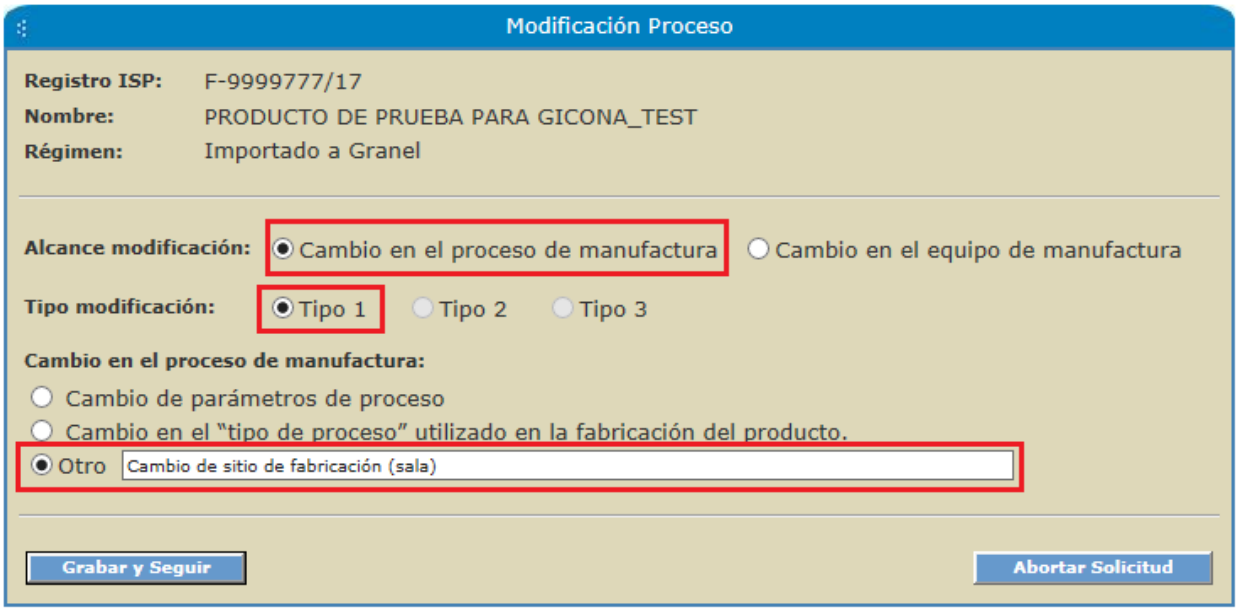
Estos cambios consideran los cambios de salas que corresponden a los cambios de nivel 1 de acuerdo con lo señalado en la guía G-MOVAL 01. El ingreso de la solicitud se realiza pagando el arancel asociado a la prestación 4150071 utilizando el ítem "Modificación de Proceso de Productos, como muestra la imagen:



Luego, seleccione "Cambio en el proceso de manufactura" y presione "Grabar y Seguir".



Finalmente, seleccione "Tipo 1" y en el campo "otro" describa el "cambio de sala" que equivale a "cambio de sitio (nivel 1)" como se muestra en la imagen. Luego presione "Grabar y Seguir" para que se desplieguen los campos para cargar los antecedentes requeridos de acuerdo con la guía G-MOVAL 01.



Cambios múltiples:

Esta denominación aplica a las modificaciones realizadas en forma sucesiva o simultánea como consecuencia unas de otras al proceso de fabricación y que involucra el tamaño de lote, los equipos y/o el proceso de manufactura de productos farmacéuticos bioequivalentes y referentes.

La documentación y estudios que deben presentarse son los que demuestran el impacto del cambio de mayor nivel de riesgo entre todos los cambios individuales que lo componen, ingresando una única solicitud y pagando el arancel correspondiente.

Cabe precisar que los cambios de sitio de fabricación, cambios en la fórmula del producto y la incorporación/cambio de un nuevo fabricante de principio activo, no aplican para ser considerados en la sumatoria de los cambios múltiples y, por lo tanto, se deben ingresar en solicitudes independientes, pagando el arancel correspondiente. Las particularidades regulatorias, la generación del anexo de la nueva fórmula y la ausencia de niveles de cambio para el caso del fabricante del API, son las razones de esa determinación.

Estudios farmacocinéticos in vivo

Para un cambio de **nivel III** (previo pago de la prestación 4150071), el solicitante sólo podrá implementarlo después de recibir la resolución con la autorización respectiva y cuando

aplique, realizar el estudio farmacocinético in vivo de acuerdo con los requerimientos de la guía G-MOVAL. Cabe señalar que este estudio farmacocinético deberá ingresar por la prestación 4150050 "PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD / BIOEQUIVALENCIA PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA" acompañado del formulario F-BIOF 03 y pagando el arancel correspondiente.

Evaluación de la información:

El SD Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Bioequivalentes realizará la evaluación de los antecedentes, solicitando aclaraciones o antecedentes faltantes a través de mensajes vía correo electrónico u oficio, los que podrán ser respondidos vía e-mail adjuntando la información faltante utilizando el medio tecnológico que se adecue al tamaño de la información (plataforma GICONA, dispositivos de almacenamiento y enlaces web, entre otros). Para situaciones controversiales que requieran aclaración se usarán los Términos probatorios. Finalizada la evaluación de la etapa respectiva, se emitirá una resolución.

Para más información, se sugiere visitar el siguiente enlace:
https://www.ispch.cl/anamed/bioequivalencia/
Diríjase a: "Orientación/Información a la Industria/Prestaciones asociadas".

CONTROL DE CAMBIOS			
DE	**A**	**FECHA**	**CAMBIO EFECTUADO**
-	Versión 0.0	12-08-2020	Creación del documento.
Versión 0.0	Versión 1.0	04-05-2021	Se adecúa el texto de acuerdo con los cambios de denominación del Subdepartamento. Se describen las vías de ingreso electrónica y manual de la solicitud. Se precisan los antecedentes de respaldo a presentar de acuerdo con el nivel y tipo de cambio.
Versión 1.0	Versión 2.0	24-09-2021	Se agrega el ítem "Cambios múltiples", se define cuando aplican y se explica el procedimiento de ingreso de la solicitud.
Versión 2.0	Versión 3.0	19-05-2022	Se incluye información sobre el ingreso de notificaciones de cambios de sitio de fabricación nivel 1 (salas), EPTs en formato editable asociado a los cambios de fórmula y se precisan algunas ideas del texto.