Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

100 AÑOS SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Jornada Productos Biológicos ISP 2024

29-08-2024

Q.F. José Crisóstomo Landeros MSc. Biopharmaceuticals
Jefe Sección Registro de Productos Biológicos
Subdepartamento de Autorizaciones y Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos
ANAMED

PROGAMA REUNIÓN

- Presentación e introducción (09:00 hrs.)
- Datos evaluación productos biológicos
- Reliance y otras agencias
- Estrategia piloto de optimización de evaluación basada en reliance
- Preguntas
- Break 10:30 – 11:00
- Presentación guía MOBI
- Preguntas

Subdepartamento Autorizaciones y Registro de Productos Nuevos y Biológicos

- P. Nuevos
- Productos Biológicos
- Estudios Clínicos
- Establecimientos

- ✓ Expertos externos para emitir reporte no vinculante sobre los resultados de los estudios clínicos
- ✓ Expertos internos y externos para la sesión de evaluación y recomendación de aprobación o rechazo

- ✓ Una jefatura
- ✓ 4 evaluadores de eficacia y seguridad y de aspectos técnicos.
- ✓ 6 evaluadores de calidad (CMC)

FUNCIONES SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

- Solicitudes de registro.
- Solicitudes de modificaciones.
- Autorizaciones excepcionales.
- Solicitudes de producto innovador.
- Informes por recursos, reingresos, y otras consultas ciudadanas vía transparencias y OIRS

Evolución de la Sección Registro de Productos Biológicos en el ISP

2014

21 de agosto 2014 se aprueba la *Norma Técnica 170 sobre Registro Sanitario de productos biotecnológicos derivados de Técnicas ADN recombinante

2016

Creación de sección de Productos Biológicos

2020

Inicio de la evaluación completa de calidad, seguridad y eficacia de las solicitudes de Registro Sanitario y modificaciones

*Modificaciones posteriores

Abril 2018 se actualiza listado de referentes

Noviembre de 2021. Decreto 62, modifica la norma señalando que: "*Se considerarán productos biotecnológicos de referencia aquellos señalados en el listado contenido en el numeral X (romano) de la presente norma, así como* ***también aquellos que sean determinados como tales por la "Food and Drugs Administration" de los Estados Unidos de Norteamérica, la "European Medicines Agency" de la Unión Europea y la "Pharmaceuticals and Medical Devices Agency" de Japón".***

Estadísticas de la Sección: número de trámites

Año	1. Solicitudes Admisibilidad	2. Solicitudes de Registro	3. Modificaciones Terapéuticas	4. Modificaciones Analíticas
2022	86	58	61	518
2023	85	60	59	548
2024	49	35	35	366
Total	220	153	155	1432
Resueltos	220	34	98	1264
Pendientes	0	119	57	168

Causas del atraso y demora en la revisión de registros de productos biológicos

Personal

- Entrada de trámites superior a profesionales
- Recomendación OPS

Pandemia

- Evaluación vacunas COVID-19

Complejización de productos

- Terapias avanzadas, ADC, bispecíficos, etc.

Precarización trabajo en el ISP

- Migración de colegas capacitados y nuevas contrataciones

WHO Good Reliance Practices

The act whereby the regulatory authority in one jurisdiction takes into account and gives significant weight to assessments performed by another regulatory authority or trusted institution, or to any other authoritative information in reaching its own decision.

"El acto por el cual una autoridad regulatoria, toma en cuenta y otorga un peso significativo a la evaluación que fue llevada a cabo por otra agencia regulatoria o institución de confianza"

- Importance of **international cooperation** to ensure the safety, quality and efficacy/performance of locally used medical products
- **Make best use of available resources and expertise**, avoid duplication and concentrate regulatory efforts and resources where most needed

https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations

¿Qué experiencias de otros países analizamos?

ANVISA

Tipo de solicitud	Solicitudes	Espera de análisis	Aprobados
Registro Biológicos	13	8	4
Modificaciones Biológicos	222	46	176
Registros Síntesis	51	39	7
Modificaciones Síntesis	18	7	9

Caso ANVISA:

- En septiembre de 2022 se publicó RDC 750 que establecía el procedimiento de análisis temporario optimizado.
- No aplica a:

1. Vacunas.
2. Medicamentos y productos biológicos registrados con un informe de seguridad y eficacia de estudios clínicos hasta fase II o con fase III en curso, sin un análisis final de los resultados primarios aún.

- En julio 2024 se emitió la RDC 886 derogando la RDC 750.

https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-norma-para-aproveitamento-de-avaliacoes-de-autoridades-estrangeiras-equivalentes

¿Que experiencias de otros países analizamos?

Singapur

HSA
Health Sciences Authority

Reino Unido

MHRA
Regulating Medicines and Medical Devices

Australia

TGA Health Safety Regulation

Reliance y aplicabilidad

Parámetros	HSA, Singapur	TGA, Australia	MHRA, Reino Unido
Vía(s) reliance	Verificación	COR A: < 1 año post-aprobación ARN referencia. COR B	A: solicitud presentada hasta 2 años post-aprobación por ARN referencia. B: solicitud presentada hasta 10 años post-aprobación por ARN referencia.
Aplicable a:	• Productos nuevos • Aprobación completa, no condicional.	• Nuevo medicamento, biológico, y biosimilar. • Aprobación por vía completa. • COR A: se presenta < 1 año post-aprobación ARN referencia. • COR-B: no se especifica tiempo; mismo medicamento, incluye data adicional.	• Biológico, y biosimilar aprobado en ARN referencia. • Aprobado por procedimiento completo en ARN referencia. • Vía A: solicitud presentada hasta 2 años post-aprobación por ARN referencia •Vía B: solicitud presentada hasta 10 años post-aprobación por ARN referencia.
No aplica a:	•Vacunas, antiinfecciosos. •Productos retirados, cancelación de registro o regularización, suspensión de fabricación o de comercialización en países donde está registrado.	• Productos cuya solicitud se retrasó, aplazó, rechazó, denegó o retiró alguno de los países donde está registrado.	•Producto aprobado por reliance o reconocimiento. •Producto con aprobación emergencia. Registro cancelado.

INFORMACION SOLICITADA POR LAS AGENCIAS Y TIEMPOS DE RESPUESTA

Parámetros	HSA, Singapur	TGA, Australia	MHRA, Reino Unido
ARNs ref.	Health Canada, TGA, PMDA, HSA , Swissmedic, MHRA, FDA, EMA		
Información a presentar	**Formato CTD, Módulos del 1 al 5; coincide con el evaluado por ARN referencia.** **Preguntas e informe generados durante la evaluación por la ARN referencia y respuestas presentadas.** **No pueden editarse, ni tacharse.** **Informes de evaluación y/o documentos relacionados con cambios post-aprobación (carta solicitud, documentos soporte, reporte evaluación, preguntas/respuestas, carta aprobación),** **Carta oficial de aprobación o documentos equivalentes emitidos por la ARN referencia donde se certifica estado registro del producto.** **No se aceptan reportes dominio público.** **Declarar diferencias científicas o técnicas entre expediente aprobado vs presentado, incluir listado.**		
Tiempos evaluación	•Admisibilidad: 50 días hábiles •Evaluación: 60 días hábiles •Comunicar 2 meses antes intención de presentar solicitud registro; especificar fecha.	•COR-A: 120 días hábiles •COR-B: 175 días hábiles •Fase pre-submission: se declara producto a presentar, información disponible y fecha probable. TGA responde con plan de fechas para cada una de las 8 fases del proceso.	•Admisibilidad= 14 días •Evaluación: Vía A: 60 días naturales Vía B: 110 días naturales •Para elegir vía, solicitante debe presentar formulario 6 semanas antes de presentar la solicitud de registro. Si se declara no elegible, puede presentarse por vía completa.

Parámetro	Grupo 1 (Reliance)	Grupo 2 (Abreviada)	Grupo 3 (Evaluación normal)
A quienes aplica:	Productos biológicos y biosimilares aprobados por vía completa < 1 año en 2 ARN referencia (condicionalmente 1)	Productos biológicos y biosimilares aprobados por vía completa o registro condicional entre 2-3 años en al menos 2 ARNs de referencia	Productos biológicos, biosimilares y vacunas aprobadas en ARNs referencia > 5 años o aprobados en ARNs no de referencia.
A quienes no aplica:	Vacunas, productos aprobados con registro condicional o equivalente, aprobado en circunstancias excepcionales, aprobación emergencia. Productos rechazado, cancelado, retirado.	No aplica	
Requisitos	Debe coincidir producto (forma farmacéutica, presentación, potencia), indicación, instrucciones de uso, proceso de fabricación, período de eficacia. Cumplir requisitos de documentación comunes definidas por TGA, HSA y MHRA.	Dossier original, listado de cambios aprobados e informes de evaluación y/o documentos relacionados con cambios post-aprobación (carta solicitud, documentos soporte, reporte evaluación, preguntas/respuestas, carta aprobación). Aplica a vacunas precalificadas por OMS. Incluir información actualizada (últimos 2 años): validación proceso, media fill, análisis de lotes, estabilidad, estándares de referencia, según corresponda	Presentar CTD completo, versión más actualizada teniendo en cuenta cambios implementados desde aprobación inicial (si aplica). Incluir información actualizada (últimos 2 años): validación proceso, media fill, análisis de lotes, estabilidad, estándares de referencia, listado de cambios e información de evaluación, según corresponda.

DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR

1. Formato CTD, Módulos del 1 al 5; coincide con el evaluado por ARN referencia.
2. **Preguntas e informe generados durante la evaluación por la ARN referencia y respuestas presentadas. No pueden editarse, ni tacharse.**
3. **Informes de evaluación y/o documentos relacionados con cambios post-aprobación (carta solicitud, documentos soporte, reporte evaluación, preguntas/respuestas, carta aprobación),**
4. Carta oficial de aprobación o documentos equivalentes emitidos por la ARN referencia donde se certifica estado registro del producto.
5. No se aceptan reportes dominio público.
6. Declarar diferencias científicas o técnicas entre expediente aprobado vs presentado, incluir listado.

PROPUESTA/PLAN DE OPTIMIZACIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS BASADA EN RELIANCE

Solicitados ISP	FDA	EMA	FDA&EMA
2024 (11)	5	7	1
2023 (10)	8	6	4
2022 (31)	19	25	13
2021 (30)	18	18	6

Consideraciones

- De las 154 solicitudes, 26 corresponden a vacunas, las cuales no estarían incluidas en el grupo 1

• Cambios aprobados:

- De los aprobados en 2024, ninguno tiene cambios reportados.
- De los aprobados en 2023 excepto 1, los restantes tienen al menos 1 cambio aprobado en 1 ARN.
- De los aprobados en 2022 y 2021, considerando los de aprobación más reciente como peor caso (12-2022 y 12-2021), tienen entre 1 a 5 cambios reportados, en algunas de las 2 ARNs.

Potenciales ventajas y limitantes

Posibles ventajas	Posibles limitantes
Disminución de los tiempos de evaluación para algunos productos	División del equipo y trámites en grupo 3
Disponer de productos innovadores para patologías que no tienen tratamiento	Evaluación de reliance caso a caso
Disponer de mecanismos para priorizar evaluaciones críticas	Situación aprobaciones condicionales
Compartir experiencias con otras agencias	Conocimiento de productos innovadores

PROCEDIMIENTO

Grupo 1:

- Para productos ya en proceso de registro: desde Septiembre 2024 Enviar correo a jcrisostomo@ispch.cl con copia a jefatura Subdepartamento, mencionando la intención de acceder a este mecanismo, teniendo la seguridad y el compromiso de contar con todos los documentos que se relataron anteriormente.
- Para los nuevos ingresos, se debe ingresar toda la documentación comúnmente solicitada, además de carta de compromiso de someterse al proceso, y con toda la documentación extra.

Grupo 2:

- Se contactará directamente desde la sección a los titulares involucrados, de acuerdo con sistema de priorización, y se consultará si desea adherirse al proceso de evaluación abreviada, confirmando que tiene la documentación requerida. Una vez confirmado esto, el ISP entregará una fecha para el ingreso de documentación.

Grupo 3:

- Se seguirá la evaluación de acuerdo con orden de ingreso y prioridades de la sección.

PREGUNTAS

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

GRACIAS

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS