REPÚBLICA DE CUBA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

REGULACIÓN No. 33 - 2003

CAMBIOS AL PROCESO DE PRODUCCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS REGISTRADOS. COMPARACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

CECMED, Calle 200 e/ 17 y 19 No. 1705, Apdo. Postal 16065, CP 11600, Ciudad de la Habana, CUBA
Tel: 271 8767/ 271 8823, Fax: (537) 271 4023, Correo electrónico: cecmed@cecmed.sld.cu

CONTENIDO

1. GENERALIDADES 3

2. DEFINICIONES 3

3. CAMBIOS MAYORES 4

3.1 Cambios al proceso de producción: 4

3.2 Cambios en la metodología de control 5

3.3 Cambios en el producto 5

3.5 Cambios en el equipamiento 6

3.6 Cambios relacionados con los estudios de estabilidad 6

3.7 Cambios en el personal clave 6

4. CAMBIOS MENORES 7

4.1 Cambios al proceso de producción 7

4.2 Cambios en la metodología de control 7

4.3 Cambio en las instalaciones 8

4.4 Cambios en el equipamiento 8

4.5 Cambios relacionados con los estudios de estabilidad 8

4.6 Cambios en el personal clave 9

5. EVALUACION DEL EFECTO DE LOS CAMBIOS Y CRITERIOS DE COMPARACION. 9

5.1 Ensayos químico-físicos 10

5.2 Bioensayos 10

5.3 Ensayos adicionales 10

6. ESTRATEGIA DE COMPARACIÓN PARA EL CASO DE PRODUCTOS MULTIORIGEN 11

7. METODOLOGIA A SEGUIR AL INTRODUCIR CAMBIOS 12

8. BIBLIOGRAFIA 13

ANEXO 1 15

1. GENERALIDADES

1.1 Como sucede en toda producción, en la esfera de la producción de medicamentos pueden concebirse cambios en la fabricación, con el propósito de mejorar la calidad y el rendimiento, así como elevar la eficiencia de la misma. Estos cambios sin embargo, pudieran incidir en la identidad, pureza, calidad o potencia / fortaleza, características que están relacionadas con la seguridad y eficacia del producto.

1.2 Hasta muy recientemente, un cambio importante en la fabricación de un producto biológico requería invariablemente de la realización de ensayos clínicos extensivos para determinar si el producto continuaba manteniendo los atributos de seguridad y eficacia característicos. Las regulaciones y criterios actuales han permitido ganar más claridad en cuanto a este polémico asunto. Teniendo en consideración los conocimientos actuales de la estructura molecular y su funcionamiento biológico, actualmente se acepta que mediante ensayos analíticos y funcionales el productor pueda demostrar equivalencia entre el producto ya registrado y el "nuevo producto", sin que necesariamente se requiera la repetición de ensayos clínicos, al menos tan extensivos como los que fueron necesario realizar para autorizar su comercialización. Sin embargo, tanto estos ensayos como estudios en animales, pudieran requerirse si se considera que son indispensables para sustentar el cambio propuesto.

1.3 Esta regulación tiene el objetivo de servir como guía a todos los fabricantes de productos biológicos cuando se introducen cambios en el proceso de producción, y brinda pautas respecto a los estudios que el productor requiere acometer, para demostrar que el producto resultado del cambio es comparable al original. Corresponde al solicitante y/o fabricante la demostración de la similitud entre ambos, utilizando la metodología apropiada en cada caso.

1.4 Este documento es aplicable a los productos biológicos registrados en el Registro Sanitario de Medicamentos de la República de Cuba.

2. DEFINICIONES

2.1 **Biológico.** Producto utilizado para fines de la prevención (vacunas), del tratamiento (citoquinas, hormonas), o del diagnóstico *in vivo* (anticuerpos monoclonales) de ciertas enfermedades y que son obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Los productos biológicos incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, etc. Las fuentes y métodos de producción son variados: cultivo de células de microorganismos, extracción a partir de tejidos biológicos, técnicas del ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma, propagación de microorganismos en embriones o animales, etc.

2.2 **Cambio.** A los efectos de este documento, se considera como cambio cualquier modificación introducida en el proceso de producción y/o el control, que conlleva a variaciones en aspectos contenidos en el Registro Sanitario del Medicamento. En dependencia del nivel de impacto sobre la calidad, seguridad y eficacia, los cambios al proceso pueden clasificarse como:

2.3 **Cambios mayores.** Son aquellos que tienen una gran potencialidad de incidir negativamente sobre la identidad, fortaleza / potencia, calidad, y pureza, características determinantes sobre la calidad, la seguridad y eficacia del producto.

2.4 **Cambios menores.** Son aquellos cambios que se consideran tienen una potencialidad mínima de afectar la identidad, fortaleza / potencia, calidad, y pureza del producto.

2.5 **Comparación de productos.** Es el ejercicio que realiza el solicitante y/o fabricante para demostrar mediante ensayos químicos, físicos y biológicos, además de ensayos en animales y estudios clínicos en humanos (si se requiriesen), de que el producto antes y después del (los) cambio(s) muestra similar comportamiento en cuanto a identidad, fortaleza / potencia y pureza, conservándose los atributos de calidad, seguridad y eficacia característicos.

2.6 **Reproceso:** Reelaboración de todo o parte de un lote de producto (ingrediente farmacéutico activo o productos finales) de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción, de tal forma que se alcance su aceptabilidad por medio de una o más operaciones adicionales.

2.7 **Productos finales:** Se refiere a los graneles, tanto ingredientes activos como productos formulados.

2.8 **Producto farmacéutico innovador (innovador, líder, pionero):** Medicamento que se emplea como producto de referencia. Generalmente, el producto farmacéutico innovador ha sido el primero en ser autorizado para su comercialización (generalmente como producto patentado) sobre la base de estudios de eficacia, seguridad y calidad. Cuando estos medicamentos han estado disponibles en el mercado por muchos años puede que resulte difícil la identificación del producto farmacéutico innovador.

2.9 **Producto farmacéutico intercambiable:** El producto farmacéutico intercambiable es aquel que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia o innovador.

2.10 **Producto farmacéutico multiorigen:** Los productos farmacéuticos multiorigen son productos farmacéuticamente equivalentes que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes. Los productos farmacéuticos multiorigen que son terapéuticamente equivalentes son intercambiables.

2.11 **Producto terminado:** Producto farmacéutico que ha pasado por todas las fases del proceso de producción y acondicionamiento (llenado, envase, rotulado). El producto terminado constituye el medicamento que se comercializa y/o se pone en venta.

Dada la experiencia acumulada durante años de trabajo y las características de los trámites de modificación presentados al CECMED y teniendo en cuenta documentos y criterios de otras Autoridades Reguladoras de Medicamentos que en el ámbito internacional han identificado la necesidad de establecer criterios técnicos relativos al control y aprobación de los cambios en el proceso de fabricación de los productos biológicos, a continuación se presentan algunos ejemplos de los cambios que suelen ocurrir con mayor frecuencia:

3. CAMBIOS MAYORES

3.1 ***Cambios al proceso de producción:***

3.1.1 Establecimiento de un nuevo Banco Maestro de Células.

3.1.2 Extensión del tiempo de crecimiento de los cultivos con incremento significativo en el número de duplicaciones celulares por encima de los estudios de validación realizados.

3.1.3 Procedimientos de recobrado nuevos o modificados.

3.1.4 Procesos de purificación nuevos o modificados.

3.1.5 Cambios químicos o en la formulación de las soluciones utilizadas en el proceso de purificación.

3.1.6 Un cambio en la secuencia de las etapas del proceso, adición, eliminación o sustitución de una de las etapas.

3.1.7 Método de reproceso del producto, que no se encuentre aprobado en el Registro Sanitario del Medicamento.

3.1.8 Cambios en el nivel de escalado de la producción (en ambas direcciones), involucrando cambios en el equipamiento, parámetros de proceso o método de producción.

3.1.9 Cambios en los parámetros de proceso (ej. : ciclo de crecimiento, medios cromatográficos, proceso de filtración).

3.1.10 Cambio en los componentes, el procedimiento y parámetros establecidos en los procesos de conjugación.

3.1.11 Cambio en el volumen de llenado por bulbo o vial para el tamaño del lote de producción aprobado.

3.2 Cambios en la metodología de control

3.2.1 Cambio en las especificaciones de calidad de los materiales de referencia, del ingrediente farmacéutico activo (IFA) y del producto terminado.

3.2.2 Establecimiento de un nuevo método analítico para determinar la potencia, pureza e impurezas.

3.2.3 Supresión de un método de ensayo, o cambios que pueden variar la sensibilidad o especificidad del mismo.

3.2.4 Cambio del material de referencia interno, resultando en la modificación de la especificaciones del nuevo material de referencia.

3.2.5 Establecimiento de métodos de ensayo alternativos para el material de referencia, productos intermedios y producto terminado.

3.3 Cambios en el producto

3.3.1 Cambio en la composición del medicamento o de los materiales auxiliares (excipientes diferentes o nuevos, transportadores o tampones, estabilizadores, preservantes).

3.3.2 Cambio en la forma de dosis.

3.4 *Cambio en las instalaciones*

3.4.1 Cambio del sitio donde se efectúa la producción, adición de una nueva instalación o contrato de una etapa de producción que se llevará a cabo en una instalación diferente, o cambios en la localización de etapas del proceso de producción (local, edificio etc.), utilización de un área o instalación no aprobada.

3.4.2 Renovación de la estructura, que produce variaciones en los flujos de producción, materiales o de personas.

3.4.3 Cambios en la calidad del aire, el agua y en los flujos de materiales y de personal.

3.4.4 Conversión de un área dedicada a la producción de un producto a la producción de multipropósito, utilizando el mismo equipamiento y personal.

3.4.5 Cambio de sitio o instalación donde se realizan los ensayos de comprobación de una especificación de calidad dada para productos intermedios y/o finales (ej.: de un laboratorio contratado al laboratorio del solicitante, de un laboratorio contratado a otro, del laboratorio del solicitante a un nuevo laboratorio que se ha contratado).

3.5 Cambios en el equipamiento

3.5.1 Sustitución de un equipo por otro de similar diseño y principios operativos pero que no son idénticos.

3.6 Cambios relacionados con los estudios de estabilidad

3.6.1 Eliminación de ensayos o modificación de criterios de aceptación para el protocolo de estabilidad.

3.6.2 Extensión en el período de vencimiento y/o cambian las condiciones de almacenamiento, en la composición del contenedor / tapón u otras condiciones que las utilizadas en el estudio de vida real, según el estudio de estabilidad aprobado en el Registro Sanitario del Medicamento.

3.6.3 Cambios en las condiciones de almacenamiento de los productos intermedios y producto terminado (basado en el protocolo del estudio de estabilidad a tiempo real aprobado por el CECMED y que afecta también el etiquetado del producto).

El solicitante y/o fabricante está en él deber de investigar y demostrar el grado o nivel de impacto del (los) cambio(s) propuesto(s) sobre la estabilidad del IFA y/o producto terminado. En este sentido, la necesidad o no de la presentación de nuevos estudios de estabilidad será evaluada caso a caso. Cuando se requieran nuevos estudios, se tendrán en consideración las regulaciones que al efecto ha emitido el CECMED (Regulación 23-2000 Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos, y la Regulación 25-2000 Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Biológicos y Biotecnológicos).

3.7 Cambios en el personal clave

3.7.1 Los cambios del personal clave de las organizaciones de producción y control deben informarse al CECMED, así como enviar la documentación que fundamente la competencia (ej. : el CV de la persona) del nuevo personal para la función a realizar.

4. CAMBIOS MENORES

4.1 *Cambios al proceso de producción*

4.1.1 Adición de cadenas de procesos duplicados o unidad de procesos (ej. : procesos de fermentación, o columnas de purificación duplicadas, sin cambios en los parámetros del proceso).

4.1.2 Incorporación de un producto adicional en un área de producción multipropósito, aprobada previamente, usando el mismo equipamiento o personal, siempre y cuando se demuestre que no sean necesarios cambios en el procedimiento de limpieza ya validado, y no existan requerimientos adicionales en la contención.

4.1.3 Cambios en el tamaño del lote de fermentación, usando el mismo equipo y sin cambio en las especificaciones de calidad de los productos finales.

4.1.4 Incremento en la escala de producción aséptica del producto terminado, sin cambios en el equipamiento (ej. : incremento en el número de viales llenados).

4.1.5 Establecimiento de un nuevo Banco de Células de Trabajo derivado de un Banco Maestro de Células previamente aprobado.

4.1.6 Cambio de proveedor del material de envase primario (tapones, bulbos, sellos), sin que ello implique cambios en la composición de dichos materiales y cumpliendo con las especificaciones establecidas y ya aprobadas.

4.1.7 Cambio en el procedimiento para efectuar la cosecha, procedimientos de mezclado, sin afectación del método de fabricación, recobrado, condiciones de almacenamiento, sensibilidad en la detección de agentes adventicios, o en el escalado de producción (ej. : recolección en pequeñas cantidades para mejorar la eficiencia del proceso).

4.1.8 Uso de envases alternativos para el almacenamiento de los productos intermedios, sin que impliquen cambios en la calidad del material de envase ni sobre la esterilidad y pirogenicidad del material envasado.

4.1.9 Cambio del tamaño del lote de granel listo para formular, sin cambiar el nivel de escalado.

4.2 Cambios en la metodología de control

4.2.1 Adición de ensayos y/o establecimiento de límites más estrechos de las especificaciones para productos intermedios.

4.2.2 Cambios en las condiciones de almacenamiento del estándar de referencia, basado en los datos generados del estudio de estabilidad, cuyo protocolo ha sido aprobado previamente.

4.2.3 Extensión del período de validez del material de referencia interno, basado en el estudio a tiempo real, en correspondencia con el protocolo aprobado.

4.2.4 Modificaciones en los procedimientos de ensayo sin que constituya un cambio básico de la metodología analítica o en las especificaciones de liberación existentes, demostrándose que el cambio está sustentado por un estudio de validación.

4.2.5 Reemplazo del patrón de referencia interno de acuerdo a los PNOs y las especificaciones declaradas en el registro del producto.

4.2.6 Estrechamiento en el rango de especificaciones para el patrón de referencia existente, de forma tal que se brinde una mayor seguridad sobre la pureza y potencia del producto.

4.2.7 Establecimiento de un método de ensayo alternativo para él(los) patrón(es) de referencia, paneles de liberación o productos intermedios, excepto para los ensayos de liberación de productos finales para producción posterior.

4.3 Cambio en las instalaciones

4.3.1 Cambio en la disposición de las instalaciones o el equipamiento sin que se afecte el proceso de producción.

4.4 Cambios en el equipamiento

4.4.1 Sustitución de un equipo por otro de idéntico diseño y principios operacionales, sin que se produzcan cambios en los parámetros del proceso y especificaciones de productos intermedios o finales.

4.4.2 Reordenamiento de las operaciones que se realizan dentro de una misma área de producción de una instalación previamente aprobada, sin cambios en el equipamiento ni clasificación del área, observando todo lo referente al sentido de los flujos.

4.4.3 Modificaciones en un área de producción aprobada, sin que éstas afecten adversamente la seguridad, pureza y potencia del producto (ej. : adición de particiones interiores, paredes para incrementar el control sobre el ambiente, sustitución o adición de nuevas superficies para favorecer las operaciones de limpieza e higienización).

4.4.4 Expansión de los sistemas de apoyo al proceso (ej.: agua para inyección - añadir un lazo adicional de agua para inyección con las mismas características de diseño y operatividad que los ya aprobados-, vapor, ventilación, aire acondicionado (HVAC).

4.5 Cambios relacionados con los estudios de estabilidad

4.5.1 Cambio en las condiciones de transportación (ej. : temperatura, envase o custodia) basado en los datos derivados de los estudios de estabilidad en el registro aprobado.

4.5.2 Cambio en el protocolo del estudio de estabilidad, que incluya rangos más estrechos en los parámetros de estudio (ej. : ensayos adicionales o especificaciones más estrechas).

4.5.3 Adición de más puntos de ensayo al protocolo de estabilidad.

4.5.4 Cambio en las condiciones de almacenamiento de los productos intermedios del proceso, en correspondencia con el protocolo aprobado.

4.6 Cambios en el personal clave

4.6.1 Cambios en el personal, excluyendo el personal responsable o aquellos que realizan esta función temporalmente.

5. EVALUACION DEL EFECTO DE LOS CAMBIOS Y CRITERIOS DE COMPARACION.

Un medicamento, en cuyo proceso de fabricación se hayan realizado cambios, sea de una categoría o de otra, puede autorizarse su comercialización una vez que el solicitante y/o fabricante que solicita o presenta el trámite de modificación para la introducción y aprobación del (los) cambio(s), demuestre que los efectos de dichos cambios sobre la identidad, fortaleza, calidad, pureza y potencia no provocan alteraciones en los factores relacionados con la seguridad y eficacia del producto y que constituyan elementos de riesgo.

El solicitante y/o fabricante deberá hacer una evaluación exhaustiva sobre el posible efecto que sobre la seguridad y eficacia del producto pudieran originarse al introducirse el(los) cambio(s). Generalmente se desarrolla un estudio comparativo previo y posterior al cambio para determinar si en definitiva se alcanzan resultados equivalentes o similares. La pregunta obligatoria y que contribuye al desarrollo de variados ejercicios de comparación, es la siguiente: ¿Es el producto fabricado después del cambio equivalente al producto fabricado antes de éste? Con frecuencia, las comparaciones de equivalencia requieren de criterios para establecer la comparación, con cálculos basados en los intervalos de confianza relativos. Por esta razón, entre otras, se plantea que *equivalente* no necesariamente significa *idéntico*.

La evaluación del efecto del (los) cambio(s) sobre la identidad, fortaleza, calidad, pureza o potencia de un medicamento, debe incluir la determinación, comportamiento y conformidad con las especificaciones de calidad aprobadas para sustancias intermedias, el ingrediente farmacéutico activo (IFA), y por supuesto el producto final. Para confirmar que el material afectado por él(los) cambio(s) continua cumpliendo las especificaciones declaradas, el solicitante, generalmente y según sea el caso donde aplique, debe realizar ensayos adicionales para asegurar que la seguridad y eficacia del producto se mantienen y se mantendrán según lo demostrado y aprobado. La evaluación incluirá, según sea el caso, cualquier cambio en las propiedades químico-físicas, microbiológicas, biológicas, biodisponibilidad y/o perfiles de estabilidad.

La variedad y complejidad de los ensayos a realizar para demostrar la equivalencia antes y después del (los) cambio(s) dependerá del tipo o categoría del cambio, el tipo o clase de IFA o producto final que se trate y el efecto del(los) cambio(s) sobre la calidad del producto. Por ejemplo:

- Evaluación de los cambios en el perfil de impurezas y productos de degradación, lo que originará la aplicación de técnicas cromatográficas específicas. En dependencia del perfil de impurezas que se obtiene, se evaluará la necesidad de realizar ensayos toxicológicos para calificar la nueva impureza o producto de degradación que se encuentra por encima del valor permisible aprobado con anterioridad al cambio.

- Evaluación del efecto del cambio sobre la bioequivalencia del producto.

Al analizar cualquier diferencia que se derive como resultado del ejercicio de comparación, será trascendental el análisis no solo de la misma, sino del significado o implicaciones de la variación observada. Es por ello que se aconseja prestar la mayor atención a las consecuencias potenciales propias del cambio y no realizar clasificaciones *a priori* sobre la categoría del cambio para lograr alguna ventaja en el ámbito regulador.

En todo caso, los ejercicios de comparación se efectuarán mediante la evaluación de los resultados de ensayos validados y utilizando patrones de referencia caracterizados. Las principales estrategias de comparación están fundamentadas en:

5.1 Ensayos químico-físicos

5.1.1 Ensayos químicos y físicos sensibles, capaces de detectar modificaciones potenciales en la estructura de las moléculas.

5.1.2 Ensayos de caracterización de la estructura e identidad del producto.

5.1.3 Ensayos utilizados para la liberación de lotes del producto y para demostrar la consistencia de la producción.

5.1.4 Otros ensayos, si fuesen aplicables.

5.2 Bioensayos

5.2.1 Los bioensayos se realizarán para evaluar la actividad biológica. Pueden ser *in vivo* o *in vitro.*

5.2.2 Si el mecanismo (*in vivo*) de acción del producto fuera conocido, el bioensayo, cuando sea aplicable, será un reflejo de la actividad biológica.

5.2.3 El fabricante evaluará el grado de correspondencia que existe entre los bioensayos que se realizan y las características terapéuticas del producto (ej. : la inmunogenicidad en las vacunas).

5.2.4 En el caso que un producto tenga múltiples actividades, las cuales no están completamente correlacionadas con el mecanismo de acción para uso clínico, los productores llevarán a cabo más de un ensayo funcional.

5.3 Ensayos adicionales

5.3.1 El fabricante analizará la necesidad de realizar ensayos adicionales, en dependencia de los resultados que se alcancen con la metodología analítica utilizada (ensayos químicos, físicos, bioensayos).

5.3.2 Teniendo en consideración la categoría del(los) cambio(s), las evidencias presentadas sobre el nivel de impacto potencial sobre las características de calidad, seguridad y eficacia del producto, el CECMED podrá solicitar al productor la realización de estudios adicionales (estudios preclínicos y clínicos).

5.3.3 Ensayos preclínicos en animales

En los casos en que se considere necesario, los estudios *in vivo* en animales se utilizarán en estudios de comparación para determinar:

- Parámetros farmacocinéticos.
- Actividad farmacodinámica.

- Evaluación de la toxicidad.

5.3.4 Estudios clínicos

- Se realizarán estudios clínicos cuando un cambio (generalmente un cambio mayor) en la producción resulte en un producto con diferencias estructurales que repercuten en su actividad biológica y/o patrones farmacocinéticos, pudiéndose afectar la eficacia y la seguridad del mismo.

- Se realizarán estudios farmacológicos en humanos, para evaluar cambios, que puedan afectar la farmacodinamia o farmacocinética del producto, como por ejemplo un cambio en la formulación. Los estudios de farmacocinética y farmacodinamia siempre serán un complemento de los ensayos químico-físicos, aún cuando esta complementariedad no signifique definitivamente la similitud entre el producto antes y después del cambio.

- Corresponderá al solicitante y/o fabricante demostrar (protocolos de comparación) que no se requiere la realización de estudios clínicos adicionales para demostrar la equivalencia del producto antes y después del(los) cambio(s).

6. ESTRATEGIA DE COMPARACIÓN PARA EL CASO DE PRODUCTOS MULTIORIGEN.

Este es probablemente el caso más complejo cuando se trate de ejercicios de comparación con vistas a garantizar la intercambiabilidad de dos IFAs y/o productos: el que se compara ("el nuevo") y el innovador. Documentos de OMS hacen referencia a estos casos, y se hace énfasis en numerosos aspectos que son importantes para definir la intercambiabilidad de un producto y otro. Estos son:

- cumplimiento con los estándares de calidad requeridos (al menos con los estándares farmacopeicos),
- estabilidad,
- posibles diferencias en el patrón de reacciones de sensibilidad debido al uso de excipientes diferentes de una formulación a otra,
- equivalencia terapéutica en términos de bioequivalencia, farmacodinamia, estudios clínicos (según se aplique), y
- etiquetado e información del producto

En la mayoría de los casos, se hace prácticamente imposible que el nuevo fabricante cuente con todos los elementos que aseguren que su producto es comparable (equivalente) al producto seleccionado como comparador, luego la diferencia entre ambos no puede ser evaluada por el nuevo fabricante. Por lo general, la comparación se realiza contra los datos que se han publicado. Sin embargo, la comparación basada en los ensayos de caracterización del IFA y/o del producto resulta insuficiente para la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de moléculas y productos de altísima complejidad. Por lo general se exigirá lo siguiente:

6.1 Realización de estudios preclínicos y clínicos teniendo en consideración:

- Naturaleza de la sustancia activa y su complejidad estructural (relación estructura / función).
- Conocimiento del comportamiento "in vivo" del IFA y/o producto.
- Impurezas (perfiles de impurezas comparados).

- Conocimiento sobre el mercado de productos similares. La experiencia clínica acumulada con IFAs y/o productos similares resulta importante.
- Relación entre efectos adversos conocidos y las características moleculares.

7. METODOLOGIA A SEGUIR AL INTRODUCIR CAMBIOS

7.1 Para efectuar cambios identificados como mayores (CAMBIOS MAYORES), el solicitante y/o fabricante presentará al CECMED una Solicitud de Modificación al Registro (ver Anexo 1) y los mismos no podrán ser implementados sin previa autorización. Dicha autorización se hará mediante resolución del Director del CECMED y la emisión del Certificación de Modificación correspondiente los cuales oficializaran la aceptación del(los) cambio(s) propuesto(s). Se requiere de esta aprobación como paso previo a la comercialización del producto cuyo proceso de producción ha sido modificado.

7.2 Para el tratamiento de los cambios considerados como mayores, la documentación incluirá:

a) Descripción detallada del cambio propuesto;
b) Parte(s) del dossier que se modifican por él(los) cambio(s) que se introducen;
c) El(los producto(s) afectados por el(los) cambio(s);
d) Instalación(es), local(es), área(s) de trabajo afectada(s);
e) Antecedentes del(los) cambio(s), justificación del(los) mismo(s);
f) Descripción de los métodos utilizados y estudios realizados para evaluar los efectos del cambio sobre la identidad, calidad, pureza, fortaleza / potencia del producto;
g) Datos derivados de los estudios realizados;
h) Resumen de los registros de producción y control de al menos cinco lotes consecutivos producidos a partir de lotes de IFA diferentes y también consecutivos;
i) Información sobre los resultados de los estudios de validación;
j) Referencia a los procedimientos relevantes que se aplican y/o se ven modificados.

7.3 La documentación que soporta la solicitud de aprobación de cambios mayores será presentada al CECMED como Suplemento de Modificación Tipo I, y será objeto de la tarifa de pago según se establece en el Reglamento para la Aplicación de la Lista Oficial de Precios a los Servicios Técnico Productivos (Resolución del CECMED 9/2001) para la Modificación del Registro de Medicamentos y Biológicos Nivel I.

7.4 La solicitud se presentará para un mismo y único trámite de modificación. Solo se aceptará la presentación de más de un cambio en un mismo trámite de modificación si estos guardan relación lógica entre ellos y que uno sea a consecuencia del otro. Cada solicitud describirá la relación existente entre la modificación o cambio principal y las consecutivas al mismo.

7.5 Los cambios que se identifiquen como menores (CAMBIOS MENORES), serán notificados al CECMED mediante un informe o reporte anual (Suplemento) al cual deben adjuntarse las actas de las reuniones que como parte del mecanismo de Control de Cambios dieron origen a la aprobación de los mismos. La información que debe ser presentada al CECMED incluirá:

- Nombre del titular del Registro.
- Nombre del fabricante, incluyendo el número / nombre de la planta o instalación donde ocurre(n) él(los) cambio(s), local, cubículo, área de trabajo, etc.
- Período de tiempo que cubre el reporte.
- Producto(s) que se ve(n) afectado(s) por el(los) cambio(s) (listado de cada uno de ellos).

- Cambio(s) efectuado(s), incluyendo una breve descripción y razones para su implementación, fecha en que fue implementado, procedimiento (PNO, PPO) que lo(s) relaciona(n).
- Firma de la(s) persona(s) responsable(s) por la implementación del(los) cambio(s), y la fecha.

7.6 Para los cambios que se suscriben con carácter anual, así como cualquier otro cambio, el solicitante y/o fabricante será responsable de ejecutar todos los estudios y ensayos necesarios para asegurar que éstos no tienen una incidencia negativa sobre la identidad, pureza, potencia o la calidad del producto al estar relacionadas con la seguridad y eficacia del mismo.

7.7 El informe del(los) cambio(s) identificado(s) como menor(es) será presentado al CECMED como Suplemento de Modificación Tipo II, y será objeto de la tarifa de pago según se establece en el Reglamento para la Aplicación de la Lista Oficial de Precios a los Servicio Técnico Productivos (Resolución del CECMED 9/2001) para la Modificación del Registro de Medicamentos y Biológicos Nivel II.

7.8 Se tendrán en cuenta los tiempos que para cada tipo de modificación se establecen en el Reglamento para la Aplicación de la Lista Oficial de Precios a los Servicios Técnico Productivos (Resolución del CECMED 9/2001).

7.9 El fabricante creara un Comité de Control de Cambios el cual será el responsable de la aprobación a nivel institucional de los cambios propuestos e implementará un sistema efectivo para el Control de Cambios, que garantice el cumplimiento de la presente regulación y actúe en correspondencia con las Directrices sobre las Buenas Practicas de Fabricación de Productos Farmacéuticos vigentes.

7.10 El trámite de Renovación del Registro de un producto no constituye el mecanismo o procedimiento adecuado para la presentación al CECMED de los cambios implementados al proceso de producción de un medicamento, a menos que se justifique adecuadamente.

7.11 El presente documento no pretende considerar todos los cambios que pueden sucederse en el proceso de producción de un producto biológico, por lo que para la definición de cualquier cambio no identificado podrá solicitarse la asesoría correspondiente al CECMED, antes de enmarcarlo en una categoría u otra, realizándose un análisis caso a caso.

8. BIBLIOGRAFIA

8.1 CPMP/QWP/576/96 Note for Guidance on Stability Testing for Type II Variation to a Marketing Authorization.

8.2 FDA Guidance Concerning: Demonstration of Comparability of Human Biological Products, including Therapeutic Biotechnology-derived Products, April 1996.

8.3 FDA. CBER. Guidance for Industry. Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products. July, 1997.

8.4 FDA. 21 CFR Parts 314, 600, 601, 610, y 640 [Docket No. 95N-0329] RIN 0910-AA57. Changes to an Approved Application, Final Rule. October, 1997.

8.5 ICH Draft Consensus Guideline. “ Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products”. February, 1998.

8.6 International Workshop on Bioequivalence or Biocomparability of Complex Molecules (Protein Hormones, Monoclonal Anti bodies, etc.) Toronto, Canada. September 1998 (Papers).

8.7 Manual of Standard Operating Procedures and Policies. Changes to an Approve Application - Administrative Handling and Review of Annual Reports. CBER Regulatory SOP 8411.1. CBER/FDA. October 2001.

8.8 OMS. Serie de Informes Técnicos No. 823. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. 1992

8.9 Reglamento para la Aplicación de la Lista Oficial de Precios a los Servicios Técnico Productivos. Resolución del CECMED 9/2001.

8.10 Reglamento para el Registro Sanitario de los Medicamentos de Uso Humano. CECMED, 2000.

8.11 Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. CECMED, 2000.

8.12 Willing, HS, Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. Aplan for Total Quality Control from Manufacturer to Consumer. Marcel Dekker, Inc. NY, 2001.

8.13 Zeid LR, Drug Information Journal, Vol. 34 pp 919-959, 2000. Regulatory and development issues in the demonstration of therapeutic equivalence for multisource biotech-drived pharmaceuticals.

ANEXO 1

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA
MODELO DE SOLICITUD DE TRAMITE

CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Calle 200 e/ 17 y 19 No. 1705, Apdo. Postal 16065, CP 11600, Ciudad de La Habana, CUBA
(537) 21 8823, Fax: (537) 21 4023, Correo E-: cecmed@cecmed.sld.cu

SOLICITUD DE TRAMITE DE MODIFICACIÓN TIPO I Al REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLOGICOS

PARA EL USO EXCLUSIVO DEL CECMED		
No. de Entrada:	Fecha de recepción: Fecha de evaluación: Fecha del pago de la cuota de modificación:	Firma:

PARA USO DEL SOLICITANTE

Nombre y Dirección del Titular del Registro
_____
Teléfonos _____ Fax _____ Correo Elect_____
Nombre y Dirección del (los) Fabricante (s) _____
_____
_
Teléfonos _____ Fax _____ Correo Elect _____
Nombre y Dirección de la Persona de Contacto para el Trámite _____
Teléfonos _____ Fax _____ Correo Elect _____

Se solicita la Modificación al Registro Sanitario del producto:
Nombre _____ Reg. No.: _____
Fortaleza _____ Forma Farmacéutica _____
DCI o Nombre Genérico_____
Sustancia(s) activa(s)/cantidad por unidad de dosis:
_____
Vía de Administración_____Clasificación ATC_____
Presentación (es):

Envase Primario	Envase Secundario Requerido para la Comercialización
1. _____	1. _____
2. _____	2. _____
3. _____	3. _____

Embalaje _____
Vencimiento y condiciones de almacenamiento _____

Listado de cambios propuestos en el trámite de modificación:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____

_____ _____

Breve descripción de la información que se presenta:

_____
_____
_____
_____
_____
_____

Declare las especificaciones de calidad antes y después del(los) cambio(s).

Antes	Después

Por este medio realizo la solicitud de modificación al Registro Sanitario del producto aquí referido. La modificación está fundamentada por el(los) cambio(s) que se propone(n) y certifico que el(los) mismo(s) no afecta(n) adversamente la calidad, seguridad y eficacia del producto. Declaro que la información que acompaña esta solicitud, respalda suficientemente cada propuesta, y que se encuentra en correspondencia con el Tipo de cambio. Además, declaro que todos los cambios aquí descritos han sido identificados y se corresponden plenamente con la documentación presentada (Suplemento de Modificación Tipo I), según acápite 7.2 de la Regulación No. 33-2003.

Firma _____ Cargo_____
Nombre_____ Fecha_____