



“ANÁLISIS DE LA APLICABILIDAD
DEL PRINCIPIO DE RELIANCE EN LA
EVALUACIÓN DE REGISTROS
SANITARIOS DE PRODUCTOS
BIOSIMILARES EN EL PERÚ”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN
PROPIEDAD INTELECTUAL CON
MENCIÓN EN DERECHO FARMACÉUTICO

YESICA MARIBEL HUAMANI ROMERO

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Mg. Jackelyn Elena Borja Lozano

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. HANS DEMETRIO VASQUEZ SOPLOPUCO

PRESIDENTE

MG. DIEGO FRANCOISE ORTEGA SANABRIA

VOCAL

MG. JOSE ALEJANDRO JOSAN AGUILAR

SECRETARIO

DEDICATORIA

A Dios por siempre darme la fortaleza para continuar con todos los retos que se
me presentan.

A mi familia, que es mi pilar para seguir adelante con entusiasmo

A mis padres por todo el apoyo siempre.

AGRADECIMIENTOS

A la Mg. Jackelyn Borja por su constante soporte en la realización de este trabajo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Tesis autofinanciada

15% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

Fuentes principales

- 15%  Fuentes de Internet
- 1%  Publicaciones
- 3%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Texto oculto**
68 caracteres sospechosos en N.º de páginas
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

TABLA DE CONTENIDO

| | | |
|----------|--|----|
| I. | RESUMEN | |
| II. | INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 2.1 | Justificación | 6 |
| 2.2 | Planteamiento del Problema | 7 |
| III. | OBJETIVOS | 9 |
| 3.1 | Objetivo general | 9 |
| 3.2 | Objetivos específicos | 9 |
| IV. | METODOLOGÍA..... | 10 |
| V. | DESARROLLO DEL ESTUDIO | 11 |
| 5.1 | Principio de Reliance | 11 |
| 5.1.1. | Criterios de Reliance | 12 |
| 5.1.2. | Recomendaciones para aplicación de reliance | 13 |
| 5.1.2.1. | Consideraciones | 13 |
| 5.1.2.2. | Obstáculos | 15 |
| 5.1.2.3. | Facilitadores | 15 |
| 5.2 | Marco normativo de aplicación de reliance internacional y regional..... | 16 |
| 5.2.1 | Internacional | 16 |
| 5.2.1.1 | OMS | 16 |
| 5.2.2. | Norteamérica..... | 20 |
| 5.2.2.1 | Canadá: HEALTH CANADA (HA) | 20 |
| 5.2.2.2 | Estados Unidos: FDA..... | 27 |
| 5.2.3. | Europa | 31 |
| 5.2.3.1 | EMA | 31 |
| 5.2.4 | Sudamérica..... | 38 |
| 5.2.4.1 | Argentina: ANMAT | 38 |
| 5.2.4.2 | Brasil: ANVISA | 42 |
| 5.2.4.3 | Perú: DIGEMID | 49 |
| 5.3 | Análisis de resultados | 53 |
| 5.4. | Propuestas de implementación para la aplicación de reliance en el Perú | 62 |
| 5.4.1. | Realizar modificaciones/incorporaciones al D.S. N° 013-2016 | 62 |
| 5.4.2 | Activación de opción de evaluación y aprobación mediante reliance en la Ventanilla Única de Comercio Exterior (VUCE) | 68 |

| | |
|---|----|
| 5.4.3. Implementación de ítem de Reliance dentro de la categoría de Información de la web de la DIGEMID | 69 |
| 5.4.4 Identificación de biosimilares aprobados mediante reliance | 70 |
| 5.4.5 Realizar evaluaciones del impacto de la aplicación de reliance | 71 |
| VI. CONCLUSIONES..... | 72 |
| VII. RECOMENDACIONES | 75 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 76 |
| IX. ANEXOS | 82 |

I. RESUMEN

Actualmente en el Perú, la evaluación y aprobación de registros sanitarios de productos biosimilares por parte de la Autoridad Reguladora tarda aproximadamente en promedio 24 meses (Ver Anexo N° 1). Esto nos convierte en uno de los países con mayor tiempo para la evaluación y aprobación de biosimilares de la región. La demora en las aprobaciones tiene un alto impacto a nivel de acceso a los pacientes (Algorrit et al., 2022), ya que limita la disponibilidad oportuna de este tipo de medicamentos para el tratamiento de muchas enfermedades que solo pueden ser cubiertas por productos biológicos de este nivel.

El presente trabajo tiene como objetivo analizar las ventajas de la aplicabilidad del principio de reliance en la evaluación de registros sanitarios de productos biosimilares. Esto con el fin de agilizar el desempeño eficiente de la autoridad reguladora en la evaluación de expedientes para la obtención de registros sanitarios, y con ello garantizar la cadena de suministro y acceso a los pacientes.

Para ello, se analiza las regulaciones de países de referencia y de la región donde se ha implementado el principio de reliance como buena práctica regulatoria por parte de las agencias sanitarias. Además, se destaca las ventajas encontradas a nivel de evaluación y aprobación de registros sanitarios. De esta manera, se realizará el análisis de la adaptabilidad a la realidad peruana y a las regulaciones vigentes.

Se espera tener como resultado una serie de recomendaciones para la autoridad sanitaria en el Perú, con el propósito de lograr la implementación del principio de reliance sustentando las ventajas que tiene para la evaluación y aprobación más eficientes de los productos biosimilares.

PALABRAS CLAVES

BIOSIMILARES, CONFIANZA, REGISTROS SANITARIOS, ACCESO

ABSTRACT

Currently in Peru, the evaluation and approval of health registrations of biosimilar products by the Regulatory Authority takes an average of 18-24 months, being one of the countries with the longest evaluation and approval time in the region. This has a high impact on patient access, since it limits the timely availability of this type of drugs for the treatment of many diseases that can only be covered by biotechnological products of this level.

The aim of this paper is to analyze the advantages of the applicability of the reliance principle in the evaluation of health registrations of biosimilar products. The aim is to streamline the performance of the Regulatory Authority in the evaluation of dossiers for obtaining health registrations and thus guarantee the supply chain and access to patients.

For this purpose, we will analyze the regulations of reference countries and of the region, where the reliance principle has been implemented as a good regulatory practice by the Regulatory Agencies, highlighting the advantages found at the level of evaluation and approval of sanitary registrations. In this way, an analysis of the adaptability to the Peruvian reality and to the regulations in force will be carried out.

It is expected to have as a result a series of recommendations to the Regulatory Agency for the implementation of the reliance principle and the exposition of advantages for a more efficient management of the evaluation and approval of biosimilar products.

KEYWORDS

BIOSIMILARS, RELIANCE, SANITARY REGISTRATIONS, ACCESS

II. INTRODUCCIÓN

El tratamiento de enfermedades, principalmente las autoinmunes y oncológicas, ha evolucionado debido a la incorporación de terapias biológicas. El desarrollo de estas terapias se caracteriza porque incluye métodos biotecnológicos modernos. Con el vencimiento de las patentes y/u otros periodos de exclusividad de los productos innovadores o de referencia, se hace posible la fabricación de biosimilares (Deckler et al., 2017). Estos últimos, se definen como productos biológicos altamente similares al producto de referencia, con el cual no presenta diferencias significativas de calidad, seguridad y eficacia (Ortiz-Prado et al., 2020). Además, los productos biosimilares representan una alternativa más económica respecto a los productos de referencia, por lo que son importantes para la accesibilidad de los pacientes. Esto es de particular importancia en países catalogados como en vía de desarrollo o de recursos limitados, donde su asequibilidad es muy necesaria (Rathore y Bhargava, 2021).

El concepto de productos biosimilares está siendo usado ampliamente a nivel internacional por las agencias reguladoras. Si bien puede ser definido de manera ligeramente diferente, su definición se centra en que son de origen biológico; y presentan características complejas en tamaño y estructura proteica.

Por ejemplo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) define a un biosimilar como “Producto biológico muy similar a otro producto biológico ya aprobado (medicamento de referencia) en términos de estructura, actividad biológica, eficacia, perfil de seguridad e inmunogenicidad” (EMA, 2021). Asimismo, la Food

Drug Administration (FDA) define un biosimilar como “Producto biológico altamente similar al producto de referencia a pesar de diferencias menores en componentes clínicamente inactivos”. Además, menciona que no existen diferencias clínicamente significativas entre el producto biosimilar y el de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia (FDA, 2021). En tanto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define un biosimilar como un producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia ya autorizado (OMS, 2021).

El uso de biosimilares también implica una gran ventaja para los sistemas de salud y para los pacientes, ya que promueve su acceso al paciente y permite ahorro de costos para los sistemas sanitarios. A nivel de la industria, el uso de estos medicamentos promueve la investigación continua, siendo los pacientes los más beneficiados al poder acceder a más medicamentos con un perfil de seguridad adecuado para su tratamiento.

Dada la gran importancia y el alto impacto de este tipo de productos en la salud, uno de los aspectos claves para su acceso, es el proceso y los tiempos establecidos para su aprobación por parte de las agencias sanitarias. Es así que, en América Latina, muchas agencias sanitarias ya tienen definidos y estandarizados los procesos y el marco legal bajo los cuales aprueban el registro sanitario. Estos procesos y marco legal adoptados, por lo general siguen los lineamientos internacionales (García et al., 2016) tales como los descritos por la FDA, EMA, el ICH, etc.

En este aspecto, se puede destacar el avance de ciertos países como Brasil (Renato de Assis et al., 2018), Argentina, y México, los cuales tienen una regulación más consolidada. En tanto, en países como Paraguay y Bolivia, los marcos regulatorios de biosimilares han sido aprobados recientemente (García et al., 2016). Asimismo, el avance de tecnología para la fabricación también destaca en Brasil, Argentina y México, siendo Brasil el país a la vanguardia por el tamaño de su mercado. Esto hace que las autoridades sanitarias rediseñen su marco normativo para mejorar la conveniencia del mercado y avance global (Rathore y Bhargava, 2021).

Esta diferencia en la consolidación del marco regulatorio de cada país, también se evidencia por la experiencia variable de los encargados de la evaluación de la información técnica compleja de este tipo de productos. Ello se traduce en el tiempo que tardan para la evaluación y la cantidad de productos biosimilares aprobados. Brasil, Argentina y México tienen la mayor cantidad de productos biosimilares aprobados, mientras que los países de la comunidad Andina (Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú) y los del bloque de MERCOSUR (Chile, Paraguay, Uruguay y Venezuela), en conjunto, tienen una menor cantidad de productos biosimilares aprobados que los primeros tres países (Rathore y Bhargava, 2021).

En el Perú, la aprobación de los productos biosimilares está basada en el Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que opten por la vía de la similaridad. Este Reglamento fue aprobado mediante el D.S.013-2016-SA, publicado el 01 de marzo del 2016, el cual recoge las recomendaciones del ICH, la OMS, y otras guías internacionales. Sin embargo, a pesar de contar con productos aprobados en países de referencia evaluados con las guías internacionales de

referencia, la Autoridad Reguladora realiza una evaluación completa de toda la información compleja del dossier. Esto hace que, durante la evaluación, se solicite información adicional y/o específica del mercado peruano, lo cual se evidencia en la cantidad de observaciones que emiten en las Notificaciones a las solicitudes presentadas. Todo ello conlleva a un incremento en el tiempo de evaluación y aprobación de los registros sanitarios de los productos biosimilares y, en consecuencia, en el retraso de su disponibilidad para los pacientes.

Actualmente, el tiempo promedio de aprobación de los productos biosimilares se encuentra entre los 18-24 meses, siendo mucho mayor al estipulado en el D.S. 013-2016-SA. Este decreto detalla en su Disposición Complementaria Final Única que *“Para la inscripción o reinscripción de un producto biotecnológico aprobado en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS, el administrado deberá presentar toda la documentación de acuerdo con lo establecido en el presente Reglamento que sustente la calidad, seguridad y eficacia con los que fueron autorizados, para su evaluación por la ANM en un plazo no mayor de ciento veinte (120) días hábiles”*.

Bajo este escenario, surgen varias propuestas a fin de fortalecer el sistema de evaluación nacional por parte de nuestra Autoridad Reguladora, siendo el principio de reliance una de ellas. Actualmente, el principio de reliance (traducido como “confianza” en español) está siendo implementado en varios países del mundo, así como en países de América. De esta manera, se adaptan diversos modelos para la utilización de las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones; lo cual permite optimizar recursos, tiempo y conocimiento. El principio de reliance se puede definir como *“el acto mediante el cual la Autoridad Reguladora Nacional de*

una jurisdicción puede tener en cuenta y dar un peso significativo a las evaluaciones realizadas por otra Autoridad Reguladora Nacional o institución de confianza, o a cualquier otra información autorizada para tomar su propia decisión. La autoridad que confía sigue siendo independiente y responsable con respecto a las decisiones tomadas, incluso cuando se basa en las decisiones y la información de otros” (Doerr et.al, 2021). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha establecido principios para la implementación del uso de decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones como estrategia para el fortalecimiento del sistema regulatorio, considerando las necesidades tanto del sistema nacional de salud como del sistema regulatorio. Así, el reliance permitirá aumentar la eficiencia del sistema regulatorio, lo que se traduciría en una atención más eficiente a los trámites por parte de las Agencias Reguladoras (OPS, 2018).

En junio del 2019, la OMS investigó el uso de reliance a través de una encuesta por parte del Programa Internacional de Reguladores Farmacéuticos (IRP). Los resultados evidenciaron que este principio fue bien aceptado y practicado en agencias sanitarias con buen manejo de recursos. Además, se evidenció una tendencia creciente en el uso de reliance debido a las grandes ventajas que este conlleva. Entre estas ventajas se incluyen el aumento de la eficiencia, así como el fortalecimiento de los sistemas de regulación y optimización de los recursos. Asimismo, el uso de este principio no implica una menor supervisión reguladora, sino una estrategia para aprovechar al máximo los recursos disponibles en cualquier entorno (OMS, 2021).

2.1 Justificación

Un dossier de productos biosimilares presenta gran complejidad en su información técnica y clínica. Estos documentos tienen entre 5000 y 8000 páginas. Además, la Autoridad Nacional recibe anualmente un gran número de solicitudes de aprobación de productos biosimilares. La revisión de estas solicitudes demanda inversión de tiempo y recursos debido a que se hace una evaluación completa de la amplia información presentada. Ello a su vez se traduce en las demoras en el proceso de aprobación. Considerando lo antes expuesto, se plantea el siguiente problema de investigación: ¿Cuál sería el impacto de la implementación del principio de reliance en la evaluación de registros sanitarios de productos biosimilares en el Perú? Con esto, se busca analizar y sustentar las ventajas que traería la implementación de reliance para una evaluación más eficiente de los registros sanitarios de biosimilares generando más acceso a los pacientes.

2.2 Planteamiento del Problema

La relevancia de abordar este problema radica tanto a nivel de acceso a los pacientes, como a nivel de mejora en la autoridad reguladora. Desde el lado de los pacientes, la aplicabilidad del principio de reliance en la evaluación de registros sanitarios, se traduciría en un menor tiempo de evaluación y de aprobación de productos biosimilares, haciéndolos más disponibles en el mercado en menor tiempo. Asimismo, para el lado de la Autoridad, esta implementación denota una alta relevancia por sus ventajas. Entre las ventajas para la Autoridad Regulatoria tenemos que permitiría un mejor uso de sus recursos, (actualmente limitados), un incremento en conocimientos y capacidad respecto a la información técnica que se maneja, y un robustecimiento en la toma de decisiones regulatorias respetando la base legal aplicable a nuestra realidad (OMS, 2021).

Este estudio contribuye de manera significativa a la investigación y establecimiento del marco necesario para la implementación del principio de reliance en nuestra autoridad reguladora. Actualmente existen múltiples mecanismos de cooperación entre países de Latinoamérica, incluso acuerdos o memorandos de entendimientos (MOU) firmados entre nuestro país y países de la región como Colombia y México (Rodríguez et al., 2022). Sin embargo, estos acuerdos no se han visto reflejados en la práctica, ya que no se visualiza la cooperación concretada en los procedimientos regulatorios y la evaluación aún sigue siendo lenta.

Como se describe anteriormente, a pesar de contar con estos acuerdos, no se ha podido aprovechar su uso o verificar su implementación a nivel de nuestra autoridad reguladora. Por ello, mediante esta investigación se busca proporcionar una propuesta que permita superar las brechas que no permiten una adecuada

implementación de los acuerdos de cooperación o intercambio de información vigentes. Con ello, se podrá establecer un mecanismo robusto de reliance en nuestro país.

Asimismo, a fin de establecer esta propuesta para la implementación de reliance, se realiza también la investigación para definir los ajustes necesarios que se deben realizar a las regulaciones vigentes y los cambios legislativos según sea aplicable. Sin embargo, tal como lo menciona la OMS, se puede trabajar con un enfoque basado en esta barrera donde se adopte la implementación de reliance a través de la interpretación de las regulaciones existentes siempre que el marco legal no lo impida explícitamente (OMS, 2021), tal como es nuestro caso.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Analizar la aplicabilidad del principio de reliance en la evaluación de registros sanitarios de productos biosimilares en el Perú

3.2 Objetivos específicos

1. Revisar el marco normativo y aplicabilidad de reliance en Autoridades de referencia internacional como la OMS, EMA, FDA y Health Canada y su impacto en la evaluación de registros sanitarios
2. Revisar el marco normativo y aplicabilidad de reliance en Autoridades de la región como Brasil y Argentina y su impacto en la evaluación de registros sanitarios
3. Proponer recomendaciones para la aplicabilidad del principio de reliance en el Perú de acuerdo con la normativa vigente de biosimilares

IV. METODOLOGÍA

El presente trabajo de investigación es un estudio cualitativo que se basa en la búsqueda de información relevante con el planteamiento del problema. Para ello, se realizó la búsqueda de bibliografía disponible en los idiomas español e inglés dentro de las siguientes fuentes:

- PubMed
- SCOPUS
- Páginas web de las autoridades sanitarias de Europa, Estados Unidos y Latinoamérica

Para esta búsqueda, se utilizaron las palabras clave relacionadas al tema. Estas palabras incluyeron: reliance, biosimilares, convergencia regulatoria, y ‘use of foreign reviews’.

Asimismo, se consideró toda la bibliografía publicada desde el 2004 hasta el 2023. Ello debido a que este periodo fue establecido como el tiempo en que la información es considerada como válida o actualizada.

V. DESARROLLO DEL ESTUDIO

5.1 Principio de Reliance

Tal como se detalló en la parte introductoria, el principio de reliance es el acto mediante el cual la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) de una jurisdicción puede tener en cuenta y dar un peso significativo a las evaluaciones realizadas por otra ARN o institución de confianza, o a cualquier otra información autorizada para tomar su propia decisión. El peso al que se refiere puede ser de forma completa o parcial, de acuerdo con lo decidido por la autoridad pertinente. Cabe mencionar que esta autoridad mantiene su independencia y responsabilidad sobre las decisiones finales adoptadas para su jurisdicción en las aprobaciones de las autorizaciones (OMS, 2018). En palabras sencillas, el reliance implica que la autoridad de referencia (o confiable) facilita el producto de su trabajo (informes de evaluación/aprobación o de inspecciones), y la autoridad receptora utiliza este trabajo según sus propios conocimientos científicos y procedimientos regulatorios conservando sus propias responsabilidades regulatorias.

El reliance está siendo ampliamente utilizado en muchos ámbitos y países, y es considerado vital para proporcionar a la población un acceso oportuno a los nuevos medicamentos. La aplicación de este principio permite a las ARN confiar en los esfuerzos reguladores de sus homólogos en los países de referencia. Ello conlleva que reduzcan la duplicación de esfuerzos y puedan optimizar los tiempos de revisión mientras se centran en otras actividades de valor añadido, como la vigilancia post comercialización (Doerr et al., 2020). Además, la práctica de reliance permite a las ARN que se encuentran en proceso de maduración y que carecen de recursos para la contratación de personal altamente capacitado, brindar

capacitaciones robustas para la evaluación de medicamentos cada vez más complejos y tomar decisiones regulatoras informadas y soberanas (Van der Zee et al., 2022).

5.1.1. Criterios de Reliance

De acuerdo con la publicación de la OMS en su documento relacionado a los principios relativos al uso de decisiones de otras jurisdicciones, se establecen varios criterios que enmarcan la aplicación del principio de reliance (OMS, 2018). Estos criterios son:

- *Universalidad*: aplica a toda ARN, independientemente de su nivel de madurez y recursos.
- *Soberanía*: las ARN conservan su independencia y rendición de cuentas en la adopción de decisiones regulatorias, y deciden a quién van a recurrir y cómo.
- *Transparencia*: las ARN deben ser transparentes en las normas, procesos y enfoques adoptados para ‘reliance’. Asimismo, deben publicar y garantizar el entendimiento de la justificación para recurrir a una entidad determinada.
- *Uniformidad*: se aplica de manera uniforme a todos los productos y procesos de categorías preestablecidas. Sin embargo, estas categorías deben ser bien definidas y en concordancia con la misma categoría establecida por la autoridad de otras jurisdicciones.
- *Base Jurídica*: las prácticas son coherentes con los marcos jurídicos y las políticas nacionales de productos médicos, y no debe menoscabar la

eficiencia obtenida con la utilización de las decisiones de otras autoridades regulatorias.

- *Competencia*: requiere competencias y capacidad para la evaluación y adopción de decisiones críticas. Es necesario contar con varias herramientas fundamentales para la implementación, así como con mecanismos para el intercambio de información o plataformas de información.

De acuerdo con estos criterios, las estrategias de utilización de las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones pueden adaptarse según las necesidades del sistema nacional de salud y del sistema regulatorio. Además, las autoridades regulatorias nacionales pueden recurrir a otras autoridades en circunstancias especiales, como emergencias nacionales o mundiales de salud, o cualquier otra situación que se presente. Cualquiera que sea el enfoque, la autoridad nacional debe tener en cuenta su propia capacidad y establecer metas claras al utilizar las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones (OMS, 2018).

5.1.2. Recomendaciones para aplicación de reliance

Para la implementación de reliance y el enfoque que se decida dar para su aplicación, se deben tener en cuenta varias consideraciones y obstáculos importantes, así como a los facilitadores (OMS, 2021)

5.1.2.1. Consideraciones

La implementación debe estar enmarcada en la estrategia sanitaria de la ARN; de tal manera que sea pública, accesible y comprensible para todas las partes

interesadas. Además, es importante que se tenga definida la lista de autoridades regulatorias de referencia de acuerdo con criterios establecidos.

- Cambio cultural: la implementación implica la evolución a una forma más innovadora y eficaz de trabajar sin reducir la rigurosidad del trabajo regulatorio de la autoridad. Para ello, es necesario el compromiso del personal implicado; así como habilidad, capacidad y competencias para la adaptación al cambio.
- Flexibilidad: se deben adaptar al contexto y necesidades de los sistemas de salud; de tal manera que se pueda implementar en situaciones específicas tales como emergencias sanitarias, o de manera total o parcial para un procedimiento ya establecido.
- Inversión de recursos y tiempo: la planificación, implementación de estrategias, así como la evaluación de desempeño y plataformas a implementarse implican inversión de recursos y tiempo que deben ser considerados para la implementación.
- Igualdad de productos: el producto que se desea evaluar bajo el principio de reliance, debe ser el mismo al que ha sido evaluado por la autoridad de referencia. Para ello es importante la confirmación del fabricante sobre la documentación presentada a la ARN, con excepción de información que es específica para cada país.
- Función de la industria: es primordial, ya que debe proporcionar información completa y sin modificaciones, para garantizar una adhesión estricta a los programas pilotos de reliance o cualquier otro mecanismo que se establezca.

- Emergencia sanitaria: se debe brindar prioridad al enfoque de reliance para garantizar el acceso de manera oportuna en este tipo de contexto.

Obstáculos

- Falta de voluntad política: a pesar de tener un marco normativo y que la ARN esté de acuerdo en su implementación, es muy difícil la implementación de reliance si es que no hay voluntad política y apoyo gubernamental.
- Falta de información accesible y confidencialidad de la información: es importante establecer los mecanismos necesarios para acceder a la información confidencial de la evaluación realizada por la autoridad de referencia.
- Otros: puede ser la diferencia en el idioma, costos por traducción, exigencias regulatorias totalmente diferentes, resistencia interna, entre otros factores que cada jurisdicción pudiese presentar.

5.1.2.3. Facilitadores

- Confianza: se puede generar y fortalecer la confianza en la organización mediante el intercambio de informes de evaluación, trabajos compartidos y evaluaciones conjuntas.
- Convergencia y armonización: entre más semejantes sean las legislaciones, reglamentos, directrices y normas, mayor será la oportunidad para la colaboración y uso de reliance.

Tal como menciona la Guía de buenas prácticas de confianza en la regulación de productos médicos: principios y consideraciones de alto nivel

de la OMS, (OMS, 2021), el uso de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones representa una forma “más inteligente” de fiscalización regulatoria, basada en una colaboración regional e internacional constructiva. Este recurso no representa una forma menos estricta de fiscalización regulatoria ni la contratación externa de mandatos regulatorios, tampoco menoscaba la independencia. Por el contrario, una decisión de “regular mediante la utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones” es el sello distintivo de una autoridad regulatoria moderna y eficiente.

5.2 Marco normativo de aplicación de reliance internacional y regional

Como parte del estudio y análisis de la aplicabilidad del principio de reliance en el Perú, se revisarán los marcos normativos internacionales y regionales. Esto con el fin de analizar la aplicabilidad e impacto del uso del principio de reliance en estos países. Sin embargo, antes de ello se realizará también una revisión y análisis del marco y los programas que incentiva OMS para el desarrollo de estrategias regulatorias colaborativas para aumentar la eficiencia de las Autoridades.

5.2.1 Internacional

5.2.1.1 OMS

La OMS ha desarrollado varios procedimientos de colaboración (CRP) que facilitan la evaluación y aceleran el registro nacional de: productos precalificados por la OMS, medicamentos aprobados por una autoridad regulatoria estricta (SRA), y dispositivos precalificados de diagnóstico *in vitro*.

Procedimiento de colaboración en la evaluación y el registro nacional acelerado de productos farmacéuticos y vacunas aprobados por autoridades reguladoras estrictas.

A continuación, se realizará una revisión y análisis del procedimiento establecido para medicamentos aprobados por una SRA. Para ello se debe considerar que para la OMS; la SRA deben incluir los miembros y observadores del Consejo Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) y las autoridades asociadas con un miembro del ICH mediante algún acuerdo de reconocimiento mutuo vinculante.

En el 2015 la OMS inició el piloto denominado SRA CRP, a fin de facilitar y acelerar las evaluaciones y aprobaciones regulatorias bajo el siguiente alcance:

- Medicamentos innovadores de síntesis química
- Medicamentos genéricos
- Productos biológicos
- Productos biosimilares
- Vacunas

La OMS ha creado la directriz del CRP en la Evaluación y Registro Nacional Acelerado de Productos Farmacéuticos y Vacunas aprobados por Autoridades reguladoras estrictas. Esta directriz, detalla los requisitos, plazos, métodos de compartir información, gestión de confidencialidad, entre otros detalles (OMS, 2018).

La participación en este CRP es voluntaria de acuerdo con lo que cada ARN determine y se debe cumplir con las siguientes condiciones: que hayan sido

previamente evaluado y/o aprobado por una SRA; y que la información se presente en formato CTD, ya que en este formato se puede presentar a varias Autoridades Regulatorias.

La dinámica de intercambio de información en este procedimiento consiste en que la OMS proporciona el acceso a toda la información completa de la evaluación realizada por la SRA a la Autoridad que participe en el CRP. Además, brinda los informes de inspección realizados a los centros involucrados en la solicitud. Esto es una gran ventaja, ya que la información pública de evaluación de las SRA se considera muy limitada para ser considerada como soporte en la toma de decisiones de una ARN. Finalmente, la ARN tiene la competencia y decisión final respecto a si considera de manera total o parcial la decisión tomada por la SRA. De esta manera, mantiene su independencia y soberanía en la aprobación o rechazo de una solicitud para aprobación regulatoria en su país (OMS, 2018).

Vaz y col. (2022) realizaron la evaluación del programa mediante la recopilación de datos, entrevistas y encuestas a las ARN, SRA y OMS desde su establecimiento en el 2015 hasta mediados del 2021. Estos autores determinaron que en este periodo participaron 26 ARN y una organización regulatoria regional que fue la Comunidad del Caribe (CARICOM), la cual representa a 15 países. En total se presentaron 88 solicitudes a través del SRA CRP, de las cuales se concedieron 59 aprobaciones. Los medicamentos con mayor número de aprobaciones fueron para VIH/SIDA, malaria, anticoncepción femenina y hemofilia. La EMA fue la SRA para 72 solicitudes, de las cuales se aprobaron 47 en 15 países. La autoridad sanitaria de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA, por sus siglas en inglés) de Reino Unido fue la SRA para 18 solicitudes, de las cuales se concedieron 12 aprobaciones

en 12 países. De acuerdo con lo indicado por las ARNs involucradas en el piloto durante este periodo, estas reportaron una reducción del 40% en el tiempo de la evaluación regulatoria en comparación con sus procedimientos acelerados nacionales. Otra observación de mejora importante que reportaron algunas ARN que no tenían implementado el formato CTD, fue que lograron implementarlo en su regulación a raíz del requisito para participar del programa SRA CRP. Esto debido a que observaron una gran ventaja de organización de información técnica para las solicitudes. Asimismo, describieron que además de la gran ventaja que supone la disminución de la carga de trabajo en la evaluación de las solicitudes por el uso de reliance, también se observó un robustecimiento de las ARNs. Estas agencias incrementaron su capacidad mediante el aprendizaje de los reportes de evaluación de las SRAs. Para este hecho, es de suma importancia la colaboración y apertura de las SRAs y guías de capacitación de la OMS. A nivel de los solicitantes/fabricantes, reportaron una menor cantidad de requisitos específicos de cada país, así como la ventaja de tener una lista consolidada de observaciones que resultan ser menores a las observaciones que hubiesen recibido de manera independiente por cada ARN. Otra gran ventaja que percibieron fue la gran reducción de inspecciones promedio a fabricantes, así como la disminución en el análisis de muestras previo a la aprobación debido al uso de reliance. Sin embargo; señalaron la poca cantidad de ARN participantes, y que en algunos casos algunas ARN todavía seguían exigiendo inspecciones y cierta información técnica para registrar como los principales retos del programa. Por otro lado, la información recopilada evidenció satisfacción por parte de las SRA participantes y su apertura para compartir sus conocimientos y aclaraciones solicitadas por algunas ARNs. Las

conclusiones de este análisis concuerdan con uno de los objetivos establecidos por la OMS en la aplicación de reliance (Vaz et.al, 2022) y están relacionadas con el acceso oportuno a medicamentos de calidad, seguros y eficaces para los pacientes. Todo ello mediante la reducción del tiempo que transcurre desde la presentación hasta la aprobación; evitando duplicación de esfuerzos, así como la disminución de la carga de trabajo, los recursos humanos y financieros en los países con recursos limitados. Esto se traduce en una mayor eficiencia de los procesos de reglamentación.

Por otro lado, también recomiendan para la aplicación de este procedimiento de la OMS, una interacción más directa entre las SRA y ARN, así como orientaciones adicionales sobre cómo se procederá para los cambios post aprobación de las autorizaciones sanitarias obtenidas mediante este procedimiento.

5.2.2. Norteamérica

5.2.2.1 Canadá: HEALTH CANADA (HC)

En Canadá, la entidad que se encarga de la evaluación y aprobación de medicamentos es la autoridad sanitaria Health Canada (HC). Esta agencia autoriza la venta y comercialización de los medicamentos una vez que han superado con éxito el proceso de revisión. La Subdivisión de Productos Sanitarios y Alimentos (HPFB) del Ministerio de Sanidad de Canadá revisa las solicitudes de medicamentos para evaluar su seguridad, eficacia y calidad.

Guía Borrador: Uso de revisiones extranjeras por parte de HC

Desde octubre del 2011, la HC tiene en marcha un proyecto piloto a través de la Guía Borrador: Uso de revisiones extranjeras por parte de HC. Esta guía proporciona orientación a los titulares de comercialización sobre cómo la HC utiliza revisiones extranjeras y cómo este uso facilita los trámites aplicables. Si bien, esta guía borrador se publicó en el 2011, en la práctica, el uso de revisiones extranjeras no es nueva. Incluso antes de su publicación, la información regulatoria extranjera se ha considerado y utilizado de manera ad hoc, por lo que la HC ahora está formalizando esta práctica y ampliando su uso a áreas que no lo hacían.

Esta guía, es un documento que aborda las directrices sobre los sometimientos que se realicen bajo el uso de revisiones extranjeras de las Autoridades de otras jurisdicciones. Según estas directrices, el titular debe presentar una Plantilla de Certificado de Revisión Extranjera dentro del paquete de sometimiento, a fin de que la HC pueda identificarla. Asimismo, el titular puede contactar a la autoridad extranjera para que pueda enviar el reporte de revisión directamente a la HA, y esta la pueda considerar en su evaluación.

El alcance de este borrador incluye las siguientes solicitudes:

- Nuevas solicitudes de medicamentos y abreviados
- Medicamentos biológicos de uso humano y veterinario
- Complementos a las solicitudes de nuevos medicamentos
- Solicitudes de licencias de clase III y IV para dispositivos médicos
- Cambios notificables de medicamentos, Planes de Gestión de Riesgo, Informes Periódicos de Seguridad (PSURs).

Las revisiones extranjeras de las autoridades regulatorias consideradas por la HC son las de la FDA, EMA, Suiza, Australia y Singapur, con las que coincide en varios criterios regulatorios aplicados al mercado canadiense. De acuerdo con esta guía, los paquetes de sometimiento deben contener toda la información requerida para una solicitud normal, por lo que no se exenta de ningún criterio establecido en la reglamentación (Health Canada, 2012).

Para el uso de revisiones extranjeras, la HC tiene en cuenta los siguientes principios:

- La decisión final de otorgar o remover la autorización de comercialización recae exclusivamente en la HC.
- La HC no puede otorgar o rechazar una autorización de comercialización basándose únicamente en una revisión extranjera.
- El uso de revisiones extranjeras no será exigido como obligatorio a los titulares, ni la HC puede retrasar su revisión hasta que la revisión extranjera esté disponible.
- La HC estimará los beneficios y riesgos/limitaciones del uso de revisiones extranjeras para la toma de decisiones regulatorias finales.

Asimismo, la HC incorpora los siguientes principios operativos cuando se use las revisiones extranjeras de acuerdo con los procedimientos operativos estándar que los enmarca:

- En todos los casos, la elección del método a utilizar en su revisión es responsabilidad de la dirección encargada de la revisión.

- Debido a la variedad de productos, las revisiones se centrarán en diferentes agencias sanitarias de acuerdo con el tipo de producto, a fin de optimizar el uso de revisiones extranjeras.
- Siempre que sea posible, el titular solicitante debe facilitar las revisiones extranjeras en la solicitud inicial o durante la etapa de selección (antes que se asigne un revisor).
- La HC puede solicitar la revisión extranjera directamente a la autoridad extranjera en caso el Titular no lo proporcione en el paquete de solicitud.
- Cuando el Titular proporcione las revisiones extranjeras a la HC, debe confirmar por escrito que se encuentran completas e inalteradas.
- El titular debe confirmar por escrito que la documentación presentada en el paquete de datos es idéntica a aquella en la que se basó la decisión de revisión y autorización en el extranjero. Si no es idéntica, deben indicarse claramente todas las diferencias.
- En todos los casos, el etiquetado canadiense del producto (monografía del producto, prospecto) será revisado por la HA para garantizar que cumple los requisitos canadienses, de conformidad con el reglamento y prácticas vigentes de la HC.
- Las revisiones extranjeras proporcionadas con los paquetes de datos estarán sujetas a la misma protección relativa a la información confidencial, y a las solicitudes de acceso a la información.

Por otro lado, la HC aplicará cuatro métodos para el uso de revisiones extranjeras de acuerdo con lo indicado en la guía borrador. Cada método puede ser usado para

la revisión del paquete entero (a excepción del etiquetado) o para componentes del paquete (Health Canada, 2012). A continuación, se detallan los métodos:

Método 1: la decisión regulatoria de la HC se basa en una evaluación crítica de la revisión extranjera.

Método 2: la revisión de la HC se basa en una evaluación crítica de la revisión extranjera que hace referencia a los datos presentados en Canadá según sea necesario. La decisión final de la HC (sobre la totalidad del paquete de datos o un componente de este) se basa en la revisión canadiense.

Método 3: la revisión de la HC se basa en una evaluación crítica del paquete de datos canadiense, con la revisión extranjera como referencia añadida. La decisión reglamentaria final (sobre el conjunto de datos o un componente del mismo) se basa en la revisión canadiense.

Método 4: la revisión de la HC se basa en una evaluación crítica del paquete de datos canadiense. No se hace referencia a la revisión extranjera, porque no aborda los requisitos reglamentarios canadienses o no es pertinente por otros motivos. La decisión reglamentaria final (sobre el conjunto de datos o un componente de este) se basa en la revisión canadiense.

Algunos de los factores que pueden influir en la elección del método seleccionado podrían incluir: el grado de similitud entre los marcos normativos extranjeros y canadiense, el grado de similitud entre el producto revisado y el producto propuesto para el mercado canadiense, la existencia de cualquier consideración específica canadiense para el producto propuesto (prevalencia de enfermedades, prácticas

clínicas, y productos de referencia), y el nivel de detalle de la revisión extranjera (Health Canada, 2012).

A continuación, se detallan los puntos más resaltantes a considerar para el llenado de una revisión extranjera:

- El paquete inicial debe ser completo como cualquier otra solicitud de acuerdo con la regulación, y debe ser acompañado de la revisión extranjera.
- La revisión extranjera debe ser proporcionada en los idiomas francés o inglés, además de la declaración de la validez y exactitud en caso de la traducción de los documentos originales.
- Se recomienda a los titulares de autorizaciones que sigan presentando paquetes de datos de manera oportuna, independientemente de si se ha completado o está en proceso de completarse una revisión extranjera. La HC no retrasará la revisión hasta que esté disponible una revisión extranjera.
- Si una revisión extranjera solo está disponible después de que el paquete de datos se haya presentado en Canadá, el titular aún puede proporcionárselo a la HC. Sin embargo, dependiendo de cuándo se reciba la revisión extranjera, es posible que no ayude a la revisión canadiense y, por lo tanto, no se pueda utilizar ni considerar.
- Para los productos biológicos humanos, radiofármacos y productos farmacéuticos, cabe señalar que la Guía sobre la gestión de presentaciones de medicamentos, indica que las revisiones extranjeras deben presentarse dentro de los 120 días posteriores a la recepción de la presentación original.
- Si está disponible, también se debe proporcionar el etiquetado autorizado utilizado en la Unión Europea y Estados Unidos ya sea en inglés o francés,

preferiblemente solo en formato electrónico. También se pueden proporcionar etiquetas de otras jurisdicciones (en inglés o francés) y la HC puede considerar su uso.

Para los productos biológicos humanos y veterinarios, radiofármacos y productos farmacéuticos; la Guía sobre cambios posteriores al aviso de cumplimiento (NOC), seguridad y eficacia indica que se debe proporcionar lo siguiente en apoyo de los cambios en los medicamentos autorizados para su comercialización:

- Copias de las etiquetas más recientes autorizadas en otras jurisdicciones regulatorias importantes y correspondencia, o comunicaciones con los reguladores extranjeros (Niveles I y II);
- Redacción de cualquier instrucción o comunicación relacionada (inglés o francés si es necesario) para los profesionales de la salud que puedan haber sido o sean requeridos actualmente en otras jurisdicciones regulatorias importantes, o una declaración que confirme que dichas instrucciones o comunicaciones no han sido requeridas por otras autoridades (Nivel II).

En noviembre del 2022, el director de la División de Calidad de Vacunas, Richard Siggers, describió la experiencia de la HC respecto a la promoción de reliance, tanto en estado de emergencia como en un estado no pandémico. Para el caso de pandemia, es conocida la colaboración que existió entre la mayoría de agencias sanitarias para la aprobación oportuna de las vacunas. Asimismo, para el caso de los ejemplos fuera de la emergencia sanitaria, Siggers señaló que existieron algunos ejemplos exitosos de aplicación de reliance. Esto se realizó en colaboración con

agencias como la FDA, la Administración de Productos Terapéuticos (TGA) de Australia y el Instituto Paul Ehrlich de Alemania (división de vacunas) para la aprobación del registro de una nueva vacuna. Además, manifestó que se encontraba en curso un proyecto piloto con la empresa Sanofi para la obtención de un cambio post aprobación de una vacuna. Mediante la aplicación del principio de reliance, este proyecto beneficiaría simultáneamente a aquellos países que aceptaron formar parte del piloto (Siggers, 2022).

Por todo lo señalado, se puede inferir que la aplicación del uso de otras revisiones extranjeras por parte de la HC, implica una gran ventaja que se traduce en la reducción de la brecha de aprobación y posterior agilización del acceso a los pacientes.

5.2.2.2 Estados Unidos: FDA

A nivel de Estados Unidos, la práctica colaborativa de la FDA con otras autoridades regulatorias inició el año 2004. La colaboración inicial fue con la Unión Europea (FDA, 2020). Posteriormente, se establecieron más colaboraciones con países como Canadá, Japón, Australia y Suiza. Inicialmente, las colaboraciones consistían en teleconferencias mensuales de 90 minutos donde se realizaban discusiones breves sobre las solicitudes presentadas en cada país.

Proyecto Orbis

En 2019, el Centro de Excelencia de Oncología de la FDA lanzó el Proyecto Orbis, un programa de revisión colaborativa global para facilitar un acceso más rápido de los pacientes a terapias oncológicas innovadoras en múltiples países. Este proyecto tuvo como objetivo la presentación, revisión y acción regulatoria concurrentes para

solicitudes de comercialización clínicamente significativas de alto impacto entre los países socios participantes. Los actuales socios del Proyecto son las autoridades sanitarias reguladoras (RHA) de Australia, Brasil, Canadá, Singapur y Suiza. Aunque la FDA actúa como coordinador principal para la selección y revisión de las solicitudes, cada país sigue siendo totalmente independiente en su decisión reguladora final. Con la implementación de este proyecto se amplió la interacción, a fin de tener una colaboración más directa en la revisión de solicitudes, sin que cada RHA pierda su independencia en lo que respecta a la toma de decisiones finales de cada solicitud bajo su jurisdicción.

El alcance de este proyecto incluye:

- Medicamentos oncológicos de síntesis química
- Medicamentos oncológicos biológicos y biosimilares

En el primer año del Proyecto Orbis (junio de 2019 a junio de 2020), se recibieron un total de 60 solicitudes de comercialización de oncología. Estas solicitudes, representaron 16 proyectos únicos y dieron lugar a 38 aprobaciones en todos los países miembros (De Claro et. al., 2020).

La FDA actúa como coordinador general y se encarga de la selección de las solicitudes que pueden pasar a ser parte del Proyecto Orbis. Para que una solicitud sea considerada dentro del proyecto, es necesario que se realice la solicitud de manera obligatoria en la FDA y como mínimo en otra RHA miembro. Asimismo, debe cumplir con los siguientes criterios de prioridad para la FDA:

- El medicamento está destinado a tratar una enfermedad grave.
- Su aprobación supondría una mejora significativa de la seguridad o eficacia.

Las solicitudes de comercialización bajo el Proyecto Orbis deben presentarse bajo el formato Documento Técnico Común (CTD), con excepción del módulo 1 que es específico de cada país y de acuerdo con los requisitos nacionales de presentación. Asimismo, se presenta adicionalmente el documento denominado Assessment Aid (AAid), cuyo contenido corresponde a un formato que incluye información clave y concisa para facilitar la revisión y no debe ser mayor a 100 hojas (FDA, 2020).

Existen tres tipos de presentación del Proyecto Orbis y dependen de los plazos entre la FDA y el Project Orbis Partner (POP,), que viene a ser la RHA que formará parte también de la solicitud:

- *Tipo A o regular:* se presentan en un plazo de 30 días en los países participantes a partir de la presentación en la FDA, y permite una colaboración máxima en la fase de revisión.
- *Tipo B o modificado:* se presentan en un plazo mayor a 30 días en los países participantes a partir de la presentación en la FDA, y/o la acción reguladora toma más de tres meses desde la fecha de acción de la FDA.
- *Tipo C o solo informe escrito:* la FDA ya tomó acciones regulatorias y comparte el informe de revisión final con el/los POP correspondientes.

Para las solicitudes de tipo A y B, se realizan múltiples reuniones de teleconferencia. Ello a fin de debatir sobre la información presentada y establecer la estrategia de revisión, así como los plazos en la primera reunión para la solicitud tipo A. Para el caso de la solicitud tipo B, la cantidad de reuniones dependerá de la fecha en que se haya presentado la solicitud por parte del POP. Finalmente, para el

tipo C, no se establecen reuniones, ya que en este caso la FDA ya culminó la revisión y tiene una decisión regulatoria final que la comparte con el POP.

Tal como se mencionó líneas anteriores, cada RHA mantiene su independencia en la toma de decisiones regulatorias finales. Esto puede dar lugar a diferencias en la aprobación o rechazo de las solicitudes de autorización de comercialización, en el alcance de las indicaciones o en los contenidos de etiquetados. Como resultado de este proyecto liderado por la FDA, durante su primer año de implementación (junio 2019 a agosto 2020), se recibieron 60 solicitudes. De estas solicitudes, se obtuvieron 38 aprobaciones en todo el proyecto Orbis. Asimismo, de 20 aprobaciones Orbis, 19 fueron de tipo A y una de tipo C.

Por otro lado, en cuanto al análisis del intervalo de presentación, en el caso de las solicitudes de tipo A, el 90% de las solicitudes POP se presentaron en un plazo de 1.1 meses a partir de la fecha de presentación a la FDA. El tiempo transcurrido desde la aprobación por la FDA y el POP, también fue en promedio 1.1 meses. Para el caso del tipo B, el promedio de tiempo de presentación fue de 2.8 meses, con un promedio variable para el tiempo de aprobación. Además, la mayoría de solicitudes de este tipo aún siguen en preparación, por lo que no se puede establecer un promedio determinado como tal. Finalmente, para el caso del tipo C, el promedio del intervalo fue de 5.5 meses para la presentación y de 6.2 meses para la aprobación (De Claro et al., 2020).

Como resultado de este análisis, se destaca que el tiempo promedio de las aprobaciones para las solicitudes del proyecto Orbis se reduce notablemente en comparación con una revisión independiente de cada RHA. Asimismo, también se

resalta que la participación en este proyecto requiere de una alineación razonable con los procesos de revisión, y el uso del AAid como documento central para la efectividad del debate y colaboración entre la FDA y los POP.

En base a la experiencia del proyecto Orbis, los países miembros han expresado su interés en continuar con esta colaboración. Además, han manifestado su deseo de colaborar para su crecimiento, a fin de poder ampliar el alcance a solicitudes de naturaleza más compleja como dispositivos médicos *in vitro* y terapias avanzadas.

Por lo tanto, el proyecto Orbis es una visión y comprobación que la colaboración en materia de reglamentación es factible. Este tipo de colaboraciones pueden facilitar el acceso más rápido y simultáneo de los pacientes con cáncer de varios países a los medicamentos que requieren para su tratamiento (Algorri et.al., 2022).

5.2.3. Europa

5.2.3.1 EMA

A nivel de Europa, la EMA es la encargada de la evaluación, autorización y vigilancia de los medicamentos, según corresponda el procedimiento establecido por cada estado miembro. Es así que, la EMA establece tres tipos de acuerdos de colaboración:

- *Acuerdos de confidencialidad*: la EMA es una de las autoridades a nivel internacional que ha realizado acuerdos formales para la colaboración con otros países para el intercambio de información de manera confidencial (Algorri et.al., 2022). Esto permite una cooperación regulatoria a diferentes niveles. El alcance de estos acuerdos radica en los productos autorizados y solicitudes realizadas de manera centralizada para medicamentos de uso

humano y veterinario. El alcance también incluye toda información relacionada a regulación, legislación e información no pública, buenas prácticas de fabricación y buenas prácticas clínicas. Dentro de los países con los que tiene acuerdos permanentes de confidencialidad destacan: Australia (desde el 2012), Brasil (desde el 2021), Canadá (desde el 2007), Japón (desde el 2007), Suiza (desde el 2015), Estados Unidos (desde el 2003), Organización Mundial de la Salud (OMS) (desde el 2015).

Dichos acuerdos incluyen el permiso del intercambio de información no pública que es considerada confidencial. Dentro de esta información está la documentación técnica, datos de farmacovigilancia, buenas prácticas clínicas, solicitudes de asesoramiento científico, actividades de autorización de comercialización y las relacionadas a la post comercialización. También se considera otro tipo de información que se considere conveniente y que sea permitida según las leyes vigentes de cada parte (EMA, 2019).

La Agencia también puede establecer acuerdos de confidencialidad ad hoc con reguladores internacionales para atender necesidades específicas de salud pública. Estos acuerdos tienen un alcance y una duración limitados, y son:

- *Acuerdos de reconocimiento mutuo*: la EMA ha firmado varios acuerdos con autoridades de otros países para el reconocimiento mutuo del cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación de los medicamentos de uso humano y veterinario. Esto ha facilitado el acceso al mercado y al

mismo tiempo se ha protegido la seguridad y promovido la armonización internacional.

Los países con los cuales tiene acuerdos de mutuo reconocimiento son: Australia, Canadá, Israel (acuerdo sobre evaluación de la conformidad y aceptación de productos industriales), Japón, Nueva Zelanda, Suiza y Estados Unidos.

- *Otros esquemas de cooperación:* en este grupo se destaca la cooperación de la Comisión Europea en materia farmacéutica con China e India.

Para el caso de China, la EMA firmó en el 2010 un mecanismo de cooperación y consulta con la Autoridad reguladora de la República de China. Este documento incluye acuerdos de interacciones específicas sobre productos farmacéuticos y promueve reuniones anuales entre ambas partes. Como parte de las actividades de la EMA, se acordó brindar soporte a China para aplicar normas de buenas prácticas de manufactura y buenas prácticas clínicas que sean similares a las aplicadas en la Unión Europea. Esto con el fin de facilitar un enfoque global de fabricación y supervisión de medicamentos. Por su parte, el soporte de China consiste en la participación de inspectores como observadores en las inspecciones de BPM y BPC realizadas por la EMA en China, y en proporcionar soporte en las conferencias y entrenamientos donde la autoridad reguladora China se vea involucrada.

En el caso de India, el acuerdo de cooperación fue firmado en 1994, y detallaba la formación de subgrupos para el desarrollo de las actividades de cooperación. Estas actividades son muy similares a las del acuerdo con

China e implican la realización de reuniones anuales para las discusiones, y acuerdos de intercambio de información sobre BPM y BPC por parte de EMA. Además, detallan que el soporte de India radica en la participación en conferencias donde la autoridad reguladora de este país se encuentra involucrada.

Como se puede ver, la EMA es una de las agencias sanitarias con mayor interacción y acuerdos internacionales que promueve la cooperación regulatoria. Además, tiene un gran porcentaje de participación como SRA en el programa CRP, al igual que la OMS, debido a la buena apertura de colaboración que tiene con otras agencias sanitarias.

Procedimiento del Art. 58 - Medicamentos de UE para todos (EU-M4all)

Asimismo, actualmente la EMA tiene el procedimiento regulatorio EU-M4all como procedimiento abreviado para el registro a nivel nacional. Este procedimiento permite a los expertos de las ARNs participar en los procedimientos de evaluación y asesoramiento científico de la EMA. Este mecanismo se estableció desde el 2004 y antes se conocía como Artículo 58 por su base jurídica.

Este mecanismo se basa en la combinación de las capacidades de evaluación científica de la EMA, así como en la experiencia en el manejo epidemiológico de la OMS y los reguladores locales para brindar una vía única de evaluación. La OMS participa activamente en la decisión inicial de elegibilidad de los países participantes. La coordinación entre la EMA y la OMS abarca desde una fase temprana que consiste en identificar a expertos en el área, reguladores y expertos de los países objetivo. Esta participación puede ser en etapas tempranas como el

asesoramiento científico, o en etapas más avanzadas como la vigilancia posterior a la comercialización y los cambios (variaciones) en la aprobación inicial (Cavaller et.al., 2020).

El alcance de este procedimiento incluye:

- Medicamentos innovadores de moléculas pequeñas
- Medicamentos genéricos
- Vacunas
- Productos biológicos
- Terapias avanzadas

La EMA evalúa los medicamentos y las vacunas en el marco de este procedimiento siguiendo las mismas normas que para los medicamentos destinados a ser utilizados en Europa. Luego de la evaluación, la EMA publica su dictamen científico sobre la relación beneficio-riesgo del producto, cuyo objetivo es facilitar la precalificación del medicamento por la OMS y su registro en los países destinatarios. Con esta evaluación, los solicitadores obtienen un dictamen científico de la EMA para mercados fuera de la UE y se benefician de:

- Una evaluación científica rigurosa por parte de expertos europeos con el mismo nivel de exigencia que para los medicamentos destinados a su uso en Europa.
- Participación de expertos de la OMS y de las agencias sanitarias nacionales de los países destinatarios
- Evaluación beneficio-riesgo adaptada a la población no comunitaria destinataria.

- Evaluación simplificada en el marco del programa de precalificación de la OMS.
- Registro facilitado en los países objetivo.

Desde su implementación en el 2004 hasta abril del 2019, se encontró que se habían otorgado 138 autorizaciones reglamentarias en 90 países para las seis medicinas con dictamen vigente en abril de 2019 (Cavaller et.al., 2020). Las autorizaciones fueron concedidas por organismos reguladores de África, América Latina y del Sur, Oriente Medio, Sudeste Asiático y países no europeos. Algunos países aprobaron varios medicamentos basándose en más de un dictamen UE-M4all. El resumen del porcentaje de países participantes por cada región y sus respectivas aprobaciones se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Porcentaje de aprobación y de países participantes del procedimiento EU-M4all por región

| Región | Número de países | % | Número de aprobaciones | % |
|---------------------------------------|-------------------------|----------|-------------------------------|----------|
| África | 39 | 43 | 75 | 55 |
| Oriente Medio y Asia | 17 | 19 | 24 | 18 |
| América Central y del Sur | 20 | 22 | 23 | 17 |
| Europa (no- EU) y Asia central | 14 | 16 | 16 | 12 |
| Total | 90 | 100 | 138 | 100 |

Fuente: The European Medicines Agency facilitates access to medicines in low- and middle-income countries (Cavaller et.al., 2020)

Respecto a las indicaciones terapéuticas de los medicamentos aprobados, el 53% fueron para el tratamiento o la prevención del VIH/SIDA (lopinavir/ritonavir) y el 21% para la malaria. Asimismo, el 18% de las autorizaciones fueron para vacunas (hexavalente y malaria/hepatitis B) y el 9% para la salud materna y neonatal (cuidados del cordón umbilical) (Figura 1). Las formas farmacéuticas principales fueron comprimidos orales y soluciones parenterales. También hubo una fórmula tópica en gel.

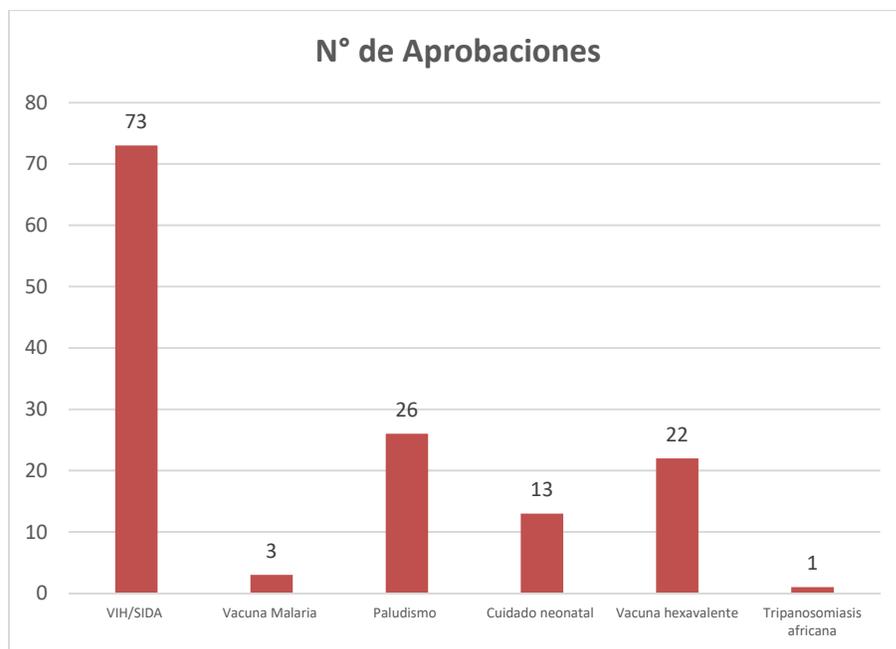


Figura 1. Número de aprobaciones por indicación terapéutica

Fuente: The European Medicines Agency facilitates access to medicines in low- and middle-income countries (Cavaller et.al., 2020)

A la fecha de redacción de este trabajo, la EMA ha emitido 12 opiniones positivas bajo este procedimiento, lo que ha resultado en 142 autorizaciones en 91 países de

todo el mundo y cuyos países participantes señalan un tiempo promedio de aprobación de 5 meses (Cavaller et al., 2020).

Esta opción de mecanismo por parte de la EMA es de gran ventaja para países con bajos ingresos y/o recursos. Estos países no pueden realizar una evaluación completa basada en la eficacia y seguridad del medicamento, sobre todo si es innovador. La EMA proporciona sus dictámenes de beneficio/riesgo sobre los medicamentos elegibles y estos son tomados para una aceleración en la aprobación por parte de otras agencias reguladoras. Asimismo, la participación de personal regulatorio y expertos de los países involucrados en los dictámenes UE-M4all, brinda a estos países formación y confianza regional en los dictámenes científicos. También les permite garantizar que los conocimientos locales se incorporen a los resultados. En el marco de este procedimiento, la EMA ha organizado diversas reuniones y encuentros de sensibilización para el uso de normas científicas y para promover el reliance en base a las opiniones de la EMA. Todo esto con el objetivo de esclarecer las percepciones erróneas sobre el uso de reliance y la autonomía que mantienen cada autoridad reguladora en su respectiva jurisdicción (Cavaller et al., 2020).

5.2.4 Sudamérica

5.2.4.1 Argentina: ANMAT

La autoridad regulatoria de Argentina es la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Esta agencia emite las autorizaciones y rechazos para el control de medicamentos y dispositivos en Argentina. Esta entidad fue creada debido a que el país se encontraba en búsqueda de evolución y cambio de su sistema regulatorio de evaluación (Beltramini, 2014). Su

funcionamiento operativo se logró en forma orgánica desde fines de 1993, cuando se estableció su estructura organizativa de primer nivel. según el Decreto 2048

La reestructuración del sistema de registro y del fortalecimiento del sistema de fiscalización de las especialidades medicinales mediante la creación de la ANMAT, buscaba destrabar la gran cantidad de expedientes acumulados (Beltramini, 2014). Entre 1994 y 1999 se realizaron acciones derivadas de un plan de mejora que incluyeron estudios diagnósticos e implementación de medidas preventivas y correctivas. Todas ellas enfocadas en mejorar la eficiencia del sistema en relación a los procesos de registro de medicamentos.

Artículo N° 4 - Decreto 150/92

Argentina es considerada como uno de los países pioneros en la aplicación de reliance en Latinoamérica. Esto debido a que en el Artículo 4 de su Decreto 150/92 “Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos. Ámbito de aplicación. Disposiciones Generales”, se estableció una vía de evaluación basada en el principio de reliance. Aquí se señala que las especialidades medicinales autorizadas en los países del Anexo I (lista de 15 países de referencia) del mismo decreto, podrán obtener la inscripción para su importación en el Registro de la autoridad sanitaria nacional (Padua et. al., 2020). Dicha inscripción tendrá carácter automático, debiendo el titular solicitante presentar: la certificación oficial vigente de dicha autorización, la documentación indicada en los incisos c) y d) del artículo precedente (que corresponde a proyectos de rotulados y etiquetas, y a proyectos de prospectos: respectivamente), y los datos referidos a la biodisponibilidad. Los

registros efectuados bajo el régimen de este artículo, se otorgarán solo para la importación y comercialización en el país, de dichas especialidades medicinales.

El principal beneficio de esta vía es la reducción del tiempo hasta la aprobación, ya que solo se evalúan requisitos clasificados como locales. Esto hace que se gestione de manera eficiente los recursos humanos para destinarlos de manera prioritaria a la fiscalización post aprobación, y para hacer un análisis más realista del uso de los medicamentos autorizados. Sin embargo, la gran desventaja o limitante es que solo aplica para productos sintéticos (innovadores y genéricos).

Argentina también cuenta con un proceso de revisión acelerado para aquellos productos destinados a tratar "afecciones especiales" o "enfermedades raras" (ANMAT, 2012). Los titulares solicitantes se benefician porque esta vía permite presentar información clínica preliminar sobre el producto. Sin embargo, debe haber el compromiso de presentar la información reglamentaria para la continuidad del ensayo clínico, así como la que se obtenga durante el período de vigilancia posterior a la comercialización. En la práctica, esta vía no suele acelerar la aprobación, ya que la elaboración de documentación de sustento en una fase inicial suele ser muy retadora para el solicitante y para la evaluación por parte de la autoridad sanitaria. Por ello, es potestad del titular si finalmente opta por realizar el esfuerzo necesario para presentar la solicitud de inscripción mediante esta vía.

Manual de Buenas Prácticas de Reliance

Actualmente, Argentina sigue siendo uno de los países latinoamericanos con mayor avance en la implementación del principio de reliance. Es así que, en marzo del 2022, la ANMAT publicó el Manual de Buenas Prácticas de Reliance, cuyo

contenido básicamente consiste en una guía con lineamientos generales sobre la aplicación de reliance en la evaluación de registros sanitarios.

Establece vías y niveles de reliance para la autorización de comercialización de medicamentos, tales como (ANMAT, 2022):

- Confirmación sobre la condición del producto, de tal manera que se pueda asegurar que es el mismo al que se evaluó en el país de referencia. Para esto se debe considerar aspectos como composición, concentración, forma farmacéutica, sitio de fabricación, etc.

- Evaluación de verificación de la evaluación realizada por otra autoridad. Si es aplicable, para considerar como válida dicha decisión en función a la aplicabilidad en el contexto nacional, se debe considerar los requisitos regulatorios locales como zonas climáticas para la estabilidad, necesidades médicas de acuerdo con el sistema de salud y planes de riesgos específicos.

- Evaluación abreviada de los datos de calidad/seguridad y eficacia/desempeño, considerando los reportes de evaluación de la autoridad reguladora de referencia.

- Evaluación conjunta o trabajo compartido entre dos o más agencias sanitarias. Esto puede incluir una evaluación primaria por parte de una autoridad; seguida por una sesión de revisión conjunta para finalizar el informe de evaluación y los comentarios, o de la distribución de los diferentes módulos (calidad, seguridad/eficacia no clínica) entre las autoridades.

5.2.4.2 Brasil: ANVISA

La autoridad reguladora encargada de la autorización de medicamentos en Brasil es la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). Desde años atrás, la ANVISA ha sido partícipe de varios acuerdos de confidencialidad, intercambios o memorándums con agencias reguladoras de otros países. Esto lo ha realizado con el fin de poder establecer vínculos de cooperación o intercambio de información regulatoria que ayude a fortalecer su sistema regulatorio vigente.

Es así que tiene acuerdos de confidencialidad con otras agencias reguladoras como:

- *EMA*: firmado en el 2021 y que ha sido descrito en el ítem anterior.
- *Dinamarca*: firmado en el 2020, cuyo objetivo conjunto es realizar una regulación mejorada y un trámite eficiente de las solicitudes. El principal objetivo establecido en el marco del plan estratégico para el período 2020-2023 fue: apoyar a la ANVISA en la mejora y agilización del trámite de los expedientes con alcance a dispositivos médicos y productos farmacéuticos.
- *Francia*: firmado a fines del 2019 con el objetivo de establecer el marco para el intercambio de información entre las partes, aplicable a: medicamentos (incluidas las materias primas para uso farmacéutico), productos biológicos, productos sanitarios y productos cosméticos.
- *Singapur*: firmado en el 2016 con el fin de intercambiar información y conocimientos para las actividades reguladoras en los ámbitos de medicamentos y productos sanitarios
- *Estados Unidos*: firmado en el 2021, tiene como objeto reforzar las estructuras existentes y desarrollar nuevas oportunidades de cooperación en

materia de reglamentación, asuntos científicos y protección de la salud pública relacionados con los productos regulados.

Asimismo, se han firmado memorándum de acuerdos, tal como se describe a continuación:

- *BRICS (Brasil, Rusia, India y China)*: firmado en el 2019 con el objetivo de: promover soluciones comunes en el área de regulación sanitaria, establecer bases para un diálogo más estructurado y fomentar la adopción de buenas prácticas regulatorias. Todo ello basado en la convergencia regulatoria internacional para todos los productos que requieran autorización sanitaria.
- *Swissmedic (Suiza)*: firmado en el 2012 con el objetivo de: promover la comprensión del marco y procesos regulatorios; facilitar el intercambio de información y la evaluación de la conformidad de los productos terapéuticos; fomentar el desarrollo de actividades de colaboración; y mejorar la capacidad de los participantes en la prestación de servicios relacionados con la salud pública o en conexión con ella, para satisfacer las necesidades de sus respectivas poblaciones.

Estos acuerdos de confidencialidad le permiten a la ANVISA intercambiar información con otras autoridades regulatorias, pero sobre todo incrementar capacidades respecto a diversos temas regulatorios de evaluación e inspecciones.

Por otro lado, actualmente la ANVISA viene desarrollando una serie de acciones para la implementación de reliance mediante la publicación de resoluciones que fomentan el uso de la confianza regulatoria con otras agencias reguladoras extranjeras (Nogueira, 2023). Esto para optimizar los recursos y tiempos de

evaluación, así como el fortalecimiento de su sistema. A continuación, se describen los aspectos más relevantes de cada documento relacionado:

Resolución 741/22: Criterios generales para la admisibilidad de los análisis realizados por autoridad reguladora extranjera

Esta resolución entró en vigencia el 01 de setiembre del 2022 y establece la definición y criterios para establecer una Autoridad Reguladora Equivalente (AREE) en Brasil, así como las pautas generales para la aceptación de un análisis realizado por una AREE. Se podría decir que es la norma base para que otras áreas de la ANVISA elaboren sus propias directivas para la aplicación de la confianza regulatoria.

Los criterios que la ANVISA establece para considerar equivalente a una autoridad sanitaria son:

- Que tenga una actividad consistente con ANVISA.
- La implementación de Buenas Prácticas Regulatorias en su sistema regulatorio que asegure la transparencia y protección contra conflictos de intereses.
- Que esté alineado a estándares internacionales equivalentes a los de ANVISA (como ICH, OMS, etc.).
- Que haya establecido algún esquema de cooperación con la ANVISA (Memorandos, acuerdos de confidencialidad, etc.) para intercambiar información confidencial.
- Que pueda interactuar con la ANVISA en los idiomas inglés, portugués o español.

- Que no tenga ningún inconveniente legal para cumplir con la documentación requerida por la resolución.

Resolución 750/22: procedimiento temporal de análisis optimizado, utilizando los análisis realizados por una Autoridad Reguladora Extranjera Equivalente

Resolución del 06 de setiembre del 2022 que establece el procedimiento para el denominado “análisis optimizado temporal” de las solicitudes de registro y post registro de medicamentos, biológicos e insumos. Algunos puntos que se destacan en esta norma son:

- No se van a establecer nuevas colas de solicitudes para estos procesos de solicitudes optimizados, si no que se considerarán respetando el orden cronológico en el que se van a ir presentando.
- La agencia tenía un plazo de 60 días para establecer un procedimiento adecuado en línea con el proceso optimizado para medicamentos que no están aprobados por una AREE y se comercializan en el país. Ello para poder mantener uniformidad entre las industrias nacionales y multinacionales.
- La norma también restringe la lista de autoridades regulatorias equivalentes a la FDA, Health Canada, MHRA, Swissmedic o EMA, para productos terminados. Para el caso de ingrediente activo se considera a la OMS o a la Dirección Europea de Calidad de Medicamento y Asistencia Sanitaria (EDQM) como equivalentes. Sin embargo, a través de la consulta, dejan abierta la posibilidad de incluir alguna otra autoridad siempre que cumpla con los criterios establecidos.

- Se exime la presentación del informe técnico de evaluación del país de referencia cuando no se disponga de ello, y se puede presentar la carta de aprobación en su reemplazo.
- Se brindan detalles adicionales para la adopción de la evaluación abreviada para medicamentos genéricos y similares que no cumplan con todos los requisitos establecidos en el artículo 6°. Se da la oportunidad de realizar un Análisis de Impacto Regulatorio (RIA por sus siglas en inglés) por parte de ANVISA.

Cabe destacar que esta norma entró en vigencia el 19 de setiembre de 2022 y tenía una vigencia inicial de 180 días, por lo que estaría vigente hasta el 18 de marzo del 2023. Sin embargo, se realizó una extensión hasta el 31 de marzo del 2024 para tener una evaluación más extensa sobre su impacto como solución a la liberación de carga de expedientes dentro de la ANVISA.

Consulta Pública 1108/22: Propuesta de Instrucción Normativa para establecer las modalidades y criterios aplicados al procedimiento de análisis optimizado que utiliza las evaluaciones realizadas por una AREE

Se somete a consulta pública la propuesta de Acto Normativo el 24 de agosto del 2022, brindando un plazo de 45 días para la recepción de comentarios y sugerencias. Algunos puntos relevantes a discutir se destacan a continuación:

- i)* La propuesta aplica solo a los productos que se encuentren registrados en al menos una AREE.
- ii)* Se establecen tres modalidades del procedimiento optimizado:

Modalidad A: solicitudes de medicamentos, Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) y biológicos presentados en ANVISA; y que hayan sido aprobados en una AREE en menos de un año.

Modalidad B: solicitudes de medicamentos, IFAs y biológicos presentados en ANVISA: y que hayan sido aprobados en una AREE hace más de un año.

Modalidad C: aplicable a medicamentos definidos como de menor riesgo, de acuerdo con las orientaciones establecidas en la guía específica que publique la ANVISA.

- iii)* Establecen la diferencia entre análisis abreviado y análisis verificado, siendo este último un procedimiento más simplificado que el primero, por lo que debe realizarse en menor tiempo.
- iv)* La ANVISA puede utilizar la información analizada por una AREE para la evaluación total o parcial.
- v)* Los cambios post aprobación que hayan sido aprobados por la AREE deben presentarse a la ANVISA utilizando el procedimiento de análisis optimizado.
- vi)* El tiempo de evaluación de medicamento y producto biológico será concluido en el plazo de 150 días después de la fecha de solicitud. Mientras que las solicitudes de cambios posaprobación, se realizará en un plazo de 90 días. En caso no se cumpla este tiempo, la evaluación pasará a ser de tipo verificado, contando con un tiempo de 60 días para concluir con la evaluación.

En el caso del primer punto (i) sobre el establecimiento de los criterios para la selección de las AREE, no se detallan con precisión los criterios de inclusión o exclusión por parte de ANVISA. Asimismo, respecto a las modalidades, es necesario que se publique la guía específica para la categoría C, donde se deben establecer los criterios para determinar qué medicamentos y productos biológicos se pueden clasificar como de menor riesgo.

Para el punto iv, sobre el uso total o parcial por parte de ANVISA de la evaluación realizada por la AREE, no se especifica qué tipo de información o requisito local se va a solicitar por la autoridad. Por ejemplo, la regulación de equivalencia terapéutica de Brasil difiere en gran medida a la regulación mundial vigente.

Asimismo, para el caso de los cambios de posregistros, se debe aclarar sobre las acciones a tomar en cuenta. Esto es debido a que esta disposición limita el establecimiento de los detalles específicos para los casos en que la autorización sanitaria de los medicamentos y productos biológicos no fue bajo el procedimiento optimizado. Por el contrario, siguió la ruta de evaluación tradicional y no se puede hacer un seguimiento del país de referencia al que se estaría alineando.

Finalmente, en el aspecto de tiempos de evaluación, se conoce que actualmente la ANVISA cuenta con personal limitado para la evaluación de solicitudes. Por ello es recomendable la revisión de los plazos establecidos en la norma, a fin de ser los más reales posibles o establecer diferentes mecanismos que ayuden a cumplir con dichos tiempos.

Como se puede observar, la iniciativa de Brasil puede tener mejoras en algunos puntos específicos de su normativa. No obstante, esto no desmedra sus esfuerzos

para la aplicación de reliance y fortalecimiento de sistema regulatorio para disminuir la gran carga de trabajo acumulado a nivel de evaluación de su agencia regulatoria.

5.2.4.3 Perú: DIGEMID

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) es la autoridad competente encargada de la evaluación, aprobación y fiscalización de medicamentos.

El marco regulatorio de nuestro país contempla cierto grado de reliance para aspectos específicos de la regulación local, ya que la mayoría de reglamentos están basados en guías internacionales de la OMS, la FDA y la EMA. Por ejemplo, los medicamentos de categoría 2, están eximidos de presentar ciertos requisitos de calidad por el hecho de estar autorizados en un país de alta vigilancia sanitaria. Esto permite reducir la cantidad de documentación presentada para su evaluación por parte de la autoridad. Este ejemplo podría considerarse en cierto grado como aplicación de reliance, ya que se otorga un reconocimiento a la evaluación realizada por la autoridad de referencia para dichos requisitos y la autoridad nacional no tiene la necesidad de solicitarla para su evaluación.

Otro ejemplo aún más específico es el reconocimiento total de certificaciones de buenas prácticas de manufactura realizadas por las autoridades de países de alta vigilancia sanitaria. Es así que, actualmente todo certificado BPM emitido por alguno de estos países es reconocido por nuestra autoridad, y no es necesaria la inspección *in situ*. Esto se traduce en la reducción de costos y tiempos para las compañías solicitantes y optimización de recursos para la autoridad.

Decreto Supremo N° 013-2016-SA

En el 2016 se publicó el Decreto Supremo 011-2016-SA para productos biológicos, y el D.S. 013-206-SA para productos biosimilares. Este último decreto detalla los requisitos necesarios para la inscripción de biosimilares. Estos requisitos incluyen un expediente completo de la información técnica de calidad (módulo 3) considerando el estudio de comparabilidad entre el Producto Biológico Similar (PBS) y Producto Biológico de Referencia (PBR); así como estudios pre clínicos (Módulo 4) y clínicos (Módulo 5). Asimismo, se detalla una lista de recomendaciones que indican a que guías se puede ceñir la información presentada, tales como de la OMS, Red PARF, ICH, EMA, FDA, y Health Canada.

Además, la única disposición complementaria final del D.S. 013-2016-SA, indica que para la inscripción o reinscripción de un biosimilar que se encuentre aprobado en la EMA o países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS, este debe ser evaluado por la autoridad sanitaria o productos en un plazo no mayor de ciento veinte (120) días hábiles. El cumplimiento real de esta disposición, podría suponer una aplicación del principio de reliance. Si bien es cierto, el decreto requiere el sometimiento del paquete completo de información técnica con el que fue autorizado en los países mencionados, dicha autorización debería ser considerada en la evaluación por la autoridad a fin de cumplir con el tiempo estipulado. Sin embargo, esta disposición no es del todo aplicable, ya que la autoridad tiene un tiempo de evaluación mayor a los 120 días hábiles (18-24 meses). Incluso este, tiempo puede extenderse, según se puede observar en los medicamentos previamente aprobados o que están en proceso. Actualmente, se encuentran aprobados 72 productos biosimilares (DIGEMID, 2024) y el tiempo

promedio de aprobación de los registros sanitarios biosimilares autorizados fue de 2 años (ver Anexo 1). Asimismo, a la fecha se encuentran en proceso 28 solicitudes de registro sanitario que en promedio tienen un tiempo de 1.7 años en espera de evaluación (ver Anexo 2).

Como se puede observar el tiempo requerido para la evaluación y autorización de productos biosimilares en el Perú es bastante largo. Esto evidencia la importancia de la aplicación del principio de reliance como vía adecuada para fortalecer el sistema regulatorio en cuanto a la aprobación de un medicamento.

Sin embargo, es importante destacar el esfuerzo por parte de la autoridad para implementar medidas que generen el avance y destrabe de las solicitudes de inscripción y reinscripción de productos biosimilares. Estas medidas incluyen facilitar la presentación de la documentación técnica y clínica (módulos 3, 4 y 5 del CTD) en el idioma inglés; así como la exoneración de la presentación de estudios clínicos o preclínicos en la renovación del registro sanitario, siempre y cuando no se haya registrado ninguna actualización importante. Sin embargo, estas medidas no son suficientes para tener impacto en el tiempo de evaluación y aprobación oportuna para este tipo de productos.

Ley 29698 y su modificatoria promulgada como Ley 31738

Actualmente, existe la Ley 29698, que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas.

En mayo del 2023, se promulgó la modificatoria de esta ley mediante la publicación de la ley 31738. Esta modificatoria incorpora artículos para agregar mayores precisiones respecto al plan, atención, cobertura, registro y acceso oportuno a

medicamentos para el tratamiento de este tipo de enfermedades. Pero el avance relacionado a reliance más relevante de esta modificación es el Artículo 9 que se incorpora en la ley. Este artículo establece el mecanismo de autorización de registro sanitario para productos farmacéuticos bajo los siguientes términos: “Los productos farmacéuticos que cuentan con registro, aprobación, permiso, autorización o cualquier modo de título habilitante emitido o aprobado en cualquiera de los países de alta vigilancia sanitaria, de acuerdo con lo señalado en el Decreto Supremo 001-2019-SA, destinados a la atención integral, incluyendo diagnóstico y tratamiento, de las enfermedades raras o huérfanas obtendrán registro sanitario sin más requisitos técnicos o médicos que la acreditación de dicho registro previo”. Mediante este artículo incorporado en la ley se podría verificar la aplicación del principio de reliance, ya que brinda aceptación total a la evaluación realizada por las agencias de los países de alta vigilancia sanitaria donde se encuentren registrados los productos farmacéuticos. Al no solicitarse requisitos técnicos de calidad y sustentarse en la información de seguridad y eficacia que sustentó el registro sanitario en el país de alta vigilancia sanitaria, el tiempo de evaluación y resolución de inscripción o reinscripción estipulado en la ley es de 45 días calendarios sujeto a silencio administrativo positivo.

La aplicación de esta ley es un claro ejemplo de avance en la aplicación de reliance en nuestro país, por lo que es un gran avance y se espera que el Ministerio de Salud, siga promoviendo este tipo de estrategias para otras indicaciones y categorías de medicamentos y productos biológicos como los biosimilares. A la fecha, se encuentra en espera la publicación del reglamento de la ley, cuya elaboración está a cargo de la DIGEMID y tenía como fecha de publicación en julio del 2023.

5.3 Análisis de resultados

A continuación, se presentan las Tablas 2 y 3 que muestran la comparación de los aspectos más relevantes en la aplicación de reliance según las normativas de la OMS, Norteamérica, Europa y Sudamérica; resaltando el alcance, los resultados y ventajas obtenidas de cada una de ellas.

Tabla 2. Matriz comparativa de los aspectos más relevantes en la aplicación de reliance con información de la OMS, FDA, EMA y

Health Canada

| CRITERIO | OMS | Health Canada | FDA | EMA |
|--------------------------------|---|---|---|--|
| PROYECTO/ NORMATIVA | CRP- SRA Procedimiento Colaborativo de Registro - Autoridad Regulatoria Estricta | Guía Borrador: Uso de revisiones extranjeras por parte de HA | Proyecto ORBIS | EU-M4all |
| ALCANCE | - Moléculas de síntesis química -Genéricos -Biológicos -Biosimilares -Vacunas | - Nuevos medicamentos y su presentación abreviada - Suplemento a la presentación de un nuevo medicamento y su presentación abreviada - Solicitudes de licencia de clase III y IV (dispositivos médicos) y modificaciones - Aprobaciones y cambios post aprobación de vacunas | -Medicamentos oncológicos: moléculas de síntesis, biológicos y biosimilares | -Vacunas: i) Utilizadas en el Programa Ampliado de Inmunización de la OMS o que formen parte de una reserva gestionada por la OMS para una respuesta de emergencia -Otros medicamentos: i) Para enfermedades diana de la OMS como el VIH/SIDA, el paludismo y la tuberculosis. ii) Para la atención sanitaria materna y neonatal - Biológicos |
| FECHA DE IMPLEMENTACIÓN | Desde el 2015 | Desde el 2011 | Desde el 2019 | Desde el 2004 |

| | | | | |
|-----------------------------|--|---|---|---|
| PAÍSES PARTICIPANTES | 26 autoridades regulatorias: Botsuana, Burkina Faso, Burundi, Camerún, Costa de Marfil, Etiopía, Gabón, Gambia, Georgia, Ghana, Kenia, Malawi, Malí, Mauritania, Mozambique, Namibia, Nigeria, República Democrática del Congo, República de Sudáfrica, Ruanda, Senegal, Sierra Leona, Tanzania, Uganda, Zambia y Zimbabue y CARICOM (incluye 15 países) | - Proyecto Reliance Sanofi cambio de sitio de manufactura (Vacunas): 25 países en total en Latinoamérica: Bolivia, Colombia, Chile, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Panamá, Paraguay, Argentina, Brasil, Costa Rica, México, Honduras, y Venezuela Otros: Países bajos, Alemania, Turquía, Arabia Saudita, Malasia, Singapur, Taiwán, Tailandia, Israel Jordania, y Sudáfrica | Australia, Brasil, Canadá, Israel, Singapur, Suiza, y Reino Unido | África (39 países), Latino américa y Sudamérica (23 países), Sudeste asiático y Oriente Medio (24 países), y otros países fuera de la UE (16 países). |
| RESULTADOS | <p><i>a) General:</i> 88 solicitudes 59 aprobaciones (16 medicinas en 23 países)</p> <p><i>b) Áreas terapéuticas (aprobaciones):</i> VIH/SIDA: 19 Malaria: 11 Tuberculosis: 5 Anticonceptivos: 12 Hemofilia A: 12</p> | <p>- Un documento único de preguntas para todos los países participantes</p> <p>- Health Canada comparte toda la información de evaluación</p> <p>- Aprobación en 21 países</p> | <p><i>a) General (2019 - 2023):</i> 145 sometimientos 81 aprobaciones</p> | <p><i>a) General (hasta 2020):</i> 138 aprobaciones basadas en evaluaciones de EMA 90 países no pertenecientes a la UE han autorizado medicamentos evaluados mediante el procedimiento UE-M4all</p> |
| VENTAJAS OBTENIDAS | Reducción de 40% en el tiempo de aprobación | Reducción del tiempo aprobación de 4 años a 6 meses | Reducción del tiempo de aprobación a un promedio de 5.8 meses | Reducción del tiempo de aprobación a un promedio de 5 meses |

Tabla 3. Matriz comparativa de los aspectos más relevantes en la aplicación de reliance con la información de las agencias reguladoras de Latinoamérica

| CRITERIO | BRASIL | ARGENTINA | PERÚ |
|--|--|---|---|
| PROYECTO/NORMATIVA | -Resolución de Consejo Colegiado 741/22 -Resolución de Consejo Colegiado 750/22 - Consulta Pública 1108/22 | Decreto 150/92, artículo 4 | Ley 29698 y modificatoria Ley 31738 |
| ALCANCE | Registro y cambios posaprobación de: -Medicamentos - Biológicos - Ingredientes activos | - Medicamentos de síntesis química (genéricos e innovadores) | - Medicamentos para tratamiento de enfermedades raras y huérfanas |
| FECHA DE IMPLEMENTACIÓN / PUBLICACIÓN | Desde setiembre del 2022 | Desde el 1992 | Publicación: Mayo del 2023 |
| PAÍSES PARTICIPANTES | FDA, Health Canada, MHRA, Swissmedic, EMA, OMS | Japón, Suecia, Confederación Helvética, Israel, Canadá, Austria, Alemania, Francia, Reino Unido, Países bajos, Bélgica, Dinamarca, España, e Italia | Estados Unidos, Francia, Italia, Reino Unido, Portugal, España, Japón, Suecia, Suiza, República de Corea, Dinamarca, Bélgica, y Canadá. |

| | | | |
|--|---|--|--|
| RESULTADOS | En proceso: ampliación de vigencia de proyecto piloto para la aplicación | <ul style="list-style-type: none"> - Reducción en el tiempo de evaluación de 4 años a 5 meses - Un documento de Manual de Buenas prácticas de reliance | Resultado esperado: aprobación de registro en 45 días |
| VENTAJAS OBTENIDAS O PROPUESTAS | Reducción a 150 días en tiempo de evaluación para registro y 90 días para cambios | Reducción del tiempo de evaluación a 5 meses | Reducción de tiempo de evaluación y aprobación a 45 días |

Tal como se puede observar del análisis realizado en las Tablas 2 y 3, la aplicación de reliance a nivel de países de Europa y Norteamérica toma protagonismo a diferentes niveles. Además, en estos países se aplica el principio de reliance con mayor alcance que con el que se aplica en países de Latinoamérica, en donde hay cierto retraso. En Latinoamérica, hay deficiencia en la publicación oficial de algún documento específico o proyecto piloto que establezca explícitamente la aplicabilidad de reliance.

El análisis en Europa y Norteamérica se enfocó en la aplicación de reliance a nivel de autorizaciones sanitarias de comercialización y en algunos casos en cambios posaprobación (como en el caso del proyecto piloto de Health Canada). Los resultados presentados en la Figura 2 muestran una reducción notable en el tiempo de evaluación y aprobación de las solicitudes en comparación con el de las vías regulares.

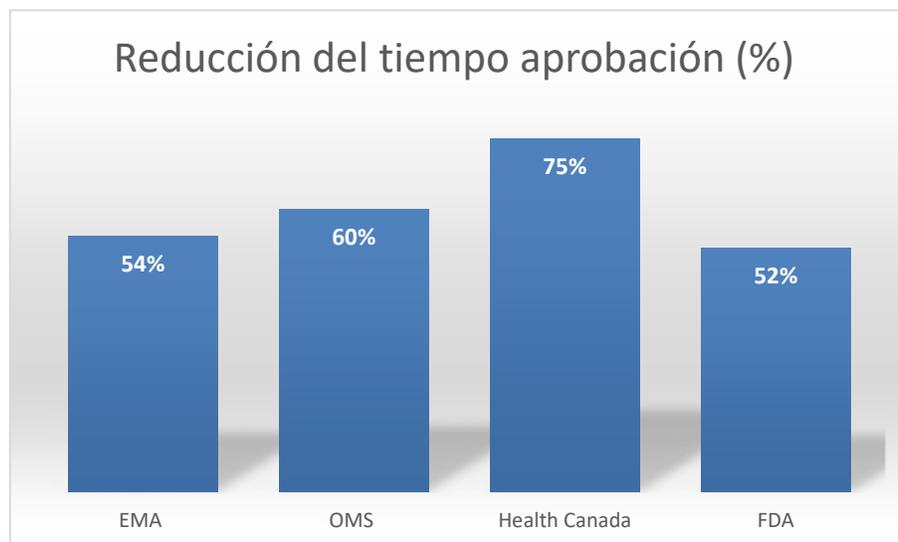


Figura 2. Porcentaje de reducción del tiempo de aprobación en Europa y Norteamérica

Fuente: elaboración propia basada en la revisión bibliográfica

Para lograr la aplicación del principio de reliance, se debe considerar tener un cierto nivel de convergencia y armonización de los requisitos o, al menos, el uso de normas comunes. Tal como lo menciona, Doerr y col. (2020), el uso de estas normas y tener un marco legal que permita la aplicación de reliance, son claves para lograrlo. Además, es importante resaltar que su aplicación, no implica una reducción de la rigurosidad de la evaluación. El reliance permitirá el uso eficiente de los recursos, la reducción de plazos de revisión y evitará las duplicaciones.

Esto nos indica que es de suma importancia tener claridad en la aplicación de directrices internacionales como la del ICH u otras guías pertinentes para facilitar la armonización. Tal como se menciona en los proyectos de la FDA, EMA, OMS y Health Canada, la información presentada es solicitada en un formato CTD. Además, es de suma importancia tener la información clave de evaluación organizada bajo una misma estructura que facilite su revisión por parte de las autoridades participantes.

En el reglamento de biosimilares de nuestro país, se describen las guías que deben ser tomadas en cuenta para presentar la información técnica. El reglamento también menciona que la información debe ser presentada en formato CTD que ya es utilizado por la DIGEMID, lo cual es un hito alcanzado por parte de nuestra autoridad.

Otro de los aspectos importantes que se repite en los países de Europa y Norteamérica, es la implementación de acuerdos internacionales que permite el intercambio de información confidencial relacionada a autorización de

comercialización con otros países, así como la participación en proyectos de organismos internacionales. Según Doerr y col. (2020), “El intercambio de informes de evaluación y, en algunos casos de expedientes de solicitud, se destacó como una herramienta importante para confiar en los sistemas reguladores regionales (Unión Europea, Consejo de Salud del Golfo y Unión Económica Euroasiática)”.

Relacionado a ello, es importante destacar que la mayoría de programas o pilotos de reliance implementados por las autoridades de la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá, incorporan dentro de su alcance la participación de países catalogados como de bajo o medianos recursos (LMICs). Esto como parte de su programa para un intercambio de información que les permite tener acceso a la evaluación que estas agencias sanitarias realizan (Mukonzo et. al., 2023). Es por ello que este es uno de los puntos clave que se debe considerar para implementar o fortalecer en los países latinoamericanos, incluyendo nuestro país. Con esto se busca promover el intercambio con las autoridades que se consideren como de referencia o a nivel regional con quien se comparta cierta similitud en regulación o directriz, a fin de establecer mecanismos de intercambio de información y garantizar la confidencialidad de la misma.

Asimismo, la independencia de soberanía también se ve reflejada en estos proyectos. Así, por ejemplo, el programa Orbis de la FDA también incluye el intercambio y colaboración regulatoria con otras autoridades catalogadas como de altos recursos o robustos (HICs). Las HICs toman una decisión final de manera autónoma, pero basados en la información intercambiada dentro del proyecto.

En Latinoamérica, se destaca Brasil, que, a pesar de ser un país con una política de apoyo y promoción de la industria nacional, las autoridades son conscientes de la gran ventaja que conlleva la convergencia regulatoria y armonización mediante la aplicación del principio de reliance en el fortalecimiento de su sistema regulatorio. Razón por la cual ya tienen en curso un programa piloto para su aplicación y su periodo de prueba se ha extendido hasta este año.

Argentina es uno de los países pioneros en la inclusión del principio de reliance dentro de su normativa, y tiene un gran avance a nivel de medicamentos de síntesis (Beltramini, 2014). Este avance logró el destrabe de solicitudes de registro que tenía. Esto sumado a los esfuerzos y planes de mejora en el sistema de salud, permitieron la creación de la ANMAT. A la fecha, la gran limitante de esta normativa es su aplicación únicamente a medicamentos de síntesis. Sin embargo, desde el 2022, ya se encuentra publicado el Manual de Buenas Prácticas de Reliance. Este manual permite tener un marco normativo para la aplicación de reliance a todo nivel, incluyendo el alcance a otras categorías como productos biológicos y biosimilares.

Nuestro país cuenta con algunas iniciativas para la aplicación de reliance a cierto nivel, como reducción de requisitos regulatorios para algunas solicitudes de registros sanitarios de medicamentos. Para el caso de biosimilares, el reglamento establece un tiempo menor de evaluación cuando se encuentra registrado en un país de alta vigilancia sanitaria, aunque en la práctica ese tiempo no se cumple a cabalidad. Por otro lado, a nivel de cierto tipo de enfermedades raras o huérfanas, se ha promulgado una ley que permitiría la aprobación en 45 días calendarios con un silencio administrativo positivo. Esta promulgación queda como antecedente

para que se pueda implementar este mismo principio a nivel de registro sanitario de productos biosimilares.

5.4. Propuestas de implementación para la aplicación de reliance en el Perú

Bajo este escenario y considerando las recomendaciones de la OMS, así como las buenas prácticas de reliance implementadas en las autoridades sanitarias de los países de referencia y algunas regionales, se plantea las siguientes propuestas de implementación para la aplicación de reliance en el Perú a nivel de la autoridad sanitaria:

5.4.1. Realizar modificaciones/incorporaciones al D.S. N° 013-2016

Para la implementación de reliance en la solicitud de registro sanitario de productos biosimilares en nuestro país, es necesario realizar modificaciones a algunos artículos e incorporaciones al reglamento actual disponible para el registro sanitario de productos que opten por la vía de similaridad.

Realizar la aplicación de reliance bajo este enfoque permite que su implementación sea más accesible con el administrado y la autoridad, ya que se incorpora bajo un reglamento ya establecido y se espera que su adaptación sea más rápida que la creación de un procedimiento separado.

Las modificaciones propuestas se presentan a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4. Propuesta de modificaciones/incorporaciones al D.S. N° 013-2016

| Ítem | Actual | Propuesta |
|---|----------|--|
| <p>Modificación Artículo 2.- Definiciones</p> | <p>-</p> | <p>Reliance (confianza regulatoria): acto mediante el cual la autoridad reguladora nacional de una jurisdicción puede tener en cuenta y dar un peso significativo a las evaluaciones realizadas por otra Autoridad Reguladora Nacional o institución de confianza, o a cualquier otra información autorizada para tomar su propia decisión. La autoridad que confía sigue siendo independiente y responsable con respecto a las decisiones tomadas, incluso cuando se basa en las decisiones y la información de otros.</p> <p>Autoridad regulatoria de referencia (ARR): Autoridad reguladora a cuyas decisiones o resultados de su labor regulatoria recurren otras autoridades regulatorias, con el objeto de fundamentar sus propias decisiones en materia de regulación de manera total o parcial. Es considerada una ARR toda agencia proveniente de un país de alta vigilancia sanitaria.</p> |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Modificación de disposición complementaria final</p> | <p>ÚNICA. - Inscripción o reinscripción de un producto biológico aprobado por la vía de la similaridad en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS</p> <p>Para la inscripción o reinscripción de un producto biológico aprobado por la vía de la similaridad en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS, el administrado deberá presentar toda la documentación de acuerdo con lo establecido en el presente Reglamento, que sustente la calidad, seguridad y eficacia con los que fueron autorizados, para su evaluación por la ANM en un plazo no mayor de ciento veinte (120) días hábiles.</p> | <p>PRIMERA: Condiciones para la inscripción o reinscripción de un producto biológico aprobado por la vía de la similaridad en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS que opten por la vía de aprobación de reliance</p> <p>Para la inscripción o reinscripción de un producto biológico aprobado por la vía de la similaridad en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS que opten por la vía de aprobación de reliance, el administrado deberá cumplir con los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El producto debe contar con la aprobación en una de las ARR y en caso de tener aprobación en más de una ARR, se debe declarar solo una que será la que se tomará como referencia para realizar la evaluación. - Se debe verificar que la composición cualitativa-cuantitativa, concentración, forma farmacéutica, indicaciones terapéuticas, sitios de fabricación y aspectos relevantes de calidad relacionados a IFA y excipientes sean iguales o similares a los de la autoridad de referencia. |
|---|---|---|

| | | |
|--|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Se cuente con alguna documentación oficial emitida por la ARR que acredite el registro del producto en su jurisdicción - La evaluación mediante reliance será a solicitud del solicitante y tendrá que especificar el tipo aplicación total o parcial, siendo potestad de la ANM admitir su totalidad o parcialidad. <p>SEGUNDA: Requisitos para la inscripción o reinscripción de un producto biológico aprobado por la vía de la similaridad en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS que opten por la vía de aprobación de reliance</p> <p>Para la inscripción o reinscripción de un producto biológico aprobado por la vía de la similaridad en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS que opten por la vía de aprobación de reliance, el administrado deberá presentar la documentación establecida en el presente reglamento, además de:</p> |
|--|--|---|

| | | |
|--|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Declaración jurada del titular para indicar la ARR a la que se acoge en la evaluación de reliance. - Declaración jurada de la fidelidad y originalidad del dossier de solicitud que debe ser idéntico al aprobado por la ARR. - Documento oficial de aprobación del biosimilar emitido por la ARR elegida para el procedimiento de reliance - Dossier completo aprobado por la ARR que contempla la información de CTD requerida en el presente reglamento. - Documentación adicional específica para cumplir con la regulación local como los estudios de estabilidad del producto según la zona climática que aplique a Perú. Así mismo, cumplir con los requisitos establecidos en los numerales 8.10 y 8.11 del presente reglamento. |
| | | <p>TERCERA: De los plazos de evaluación para la inscripción o reinscripción de un producto biológico aprobado por la vía de la similaridad en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>productos precalificados por la OMS que opten por la vía de aprobación de reliance</p> <p>Para la inscripción o reinscripción de un producto biológico aprobado por la vía de la similaridad en la EMA o en países de alta vigilancia sanitaria o productos precalificados por la OMS que opten por la vía de aprobación de reliance, el administrado deberá presentar toda la documentación de acuerdo con lo establecido en el presente Reglamento.</p> <p>La ANM en un plazo máximo de ciento ochenta (180) días calendario a partir de la recepción de la solicitud, comunica al solicitante si se aprueba o deniega la solicitud de inscripción o reinscripción.</p> |
|--|--|---|

5.4.2 Activación de opción de evaluación y aprobación mediante reliance en la Ventanilla Única de Comercio Exterior (VUCE)

Como parte de la implementación de la vía de aprobación mediante reliance, es importante que la plataforma permita mostrar la trazabilidad y la visibilidad de la vía de evaluación del producto biosimilar. Por ello, se propone la activación de una opción en la VUCE para las solicitudes que opten por la evaluación y aprobación mediante la aplicación de reliance. Esto se realizaría para los TUPA N° 242 y N° 243. Se propone la VUCE ya que es una plataforma conocida y de uso rutinario para los administrados, por lo que su adaptación será más rápida y amigable.

La opción adicional se incorporaría en la pestaña Detalle, donde se incluiría la opción de vía de evaluación mediante la aplicación de reliance con la opción despegable de “Si” o “No”. En caso de que se elija la opción “Si”, se habilitará la opción para declarar la Autoridad Regulatoria de Referencia (AAR) a la que se acogerá para la evaluación mediante el reliance (Figura 3).

The image shows a screenshot of a web application interface for the 'Ventanilla Única de Comercio Exterior (VUCE)'. The main heading is 'DATOS DE LA SOLICITUD'. Below this, there are input fields for 'Número de Solicitud', 'Fecha de Registro', and 'Fecha de Actualización'. A navigation bar contains buttons for 'Transmitir', 'Crear Modificación', 'Más Información', and 'Regresar'. Below the navigation bar are tabs for 'Datos del Solicitante', 'Detalle', 'Producto', 'Fabricante', and 'Requisitos Adjuntos'. The 'Detalle' tab is currently selected. A 'Guardar Detalle' button is located below the tabs. The 'TIPO DE TRÁMITE' section includes dropdown menus for 'Tipo de Trámite (Según TUPA)' (set to 'Inscripción'), 'Tipo Producto Biológico', 'Opta por la vía de la similaridad', and 'Clasificación ATC'. The 'VÍA DE EVALUACIÓN' section, highlighted with a blue box, contains a dropdown menu for 'Aplicación de reliance'. Below this is the 'AUTORIDAD REGULATORIA DE REFERENCIA (ARR)' section, which is also highlighted with a blue box and contains a dropdown menu. All dropdown menus have a red asterisk (*) indicating they are required fields.

Figura 3. Activación de una opción en la VUCE (pestaña Detalle) para las solicitudes que opten por la evaluación y aprobación mediante la aplicación de reliance

5.4.3. Implementación de ítem de Reliance dentro de la categoría de Información de la web de la DIGEMID

Otro aspecto determinante para la implementación de reliance es la transparencia en el enfoque que se adoptará para su aplicación en el proceso del registro sanitario de biosimilares. Es importante que la información respecto a los procedimientos, actividades y referencias relacionadas se encuentre disponible, con el fin de educar a todas las partes interesadas y proporcionales una guía para su implementación. Es por ello que se propone la implementación de un ítem de Reliance en la sección de Información de la página web de la DIGEMID, como se muestra en la Figura 4.



Figura 4. Implementación de ítem de Reliance dentro de la categoría de Información de la web de la DIGEMID

Este ítem contendrá la siguiente información relevante respecto al principio de reliance:

- Regulación vigente
- Listado de AAR
- Biosimilares autorizados mediante la vía de reliance
- Guías de Referencia Internacional
- Enlaces de interés

5.4.4 Identificación de biosimilares aprobados mediante reliance

De manera similar a la propuesta anterior, la publicación de las fichas técnicas de los biosimilares aprobados mediante reliance, permitirá reforzar la transparencia en la información autorizada por la autoridad sanitaria que trabajará bajo esta nueva vía de evaluación.

Bajo esta premisa, se propone incorporar un ítem que indique si un biosimilar fue aprobado mediante reliance. Este ítem se debería incorporar en la lista de fichas técnicas de productos biológicos publicada en la página de la DIGEMID como se muestra en la Figura 5.

| FICHAS TÉCNICAS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---------------|--------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------------|------|----|-------|---------------|
| CONSULTA DE FICHAS TÉCNICAS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS, AUTORIZADAS POR LA DIRECCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, DE ACUERDO AL TEXTO ÚNICO DE PROCEDIMIENTOS ADMINISTRATIVOS – TUPA APROBADO CON EL D.S. N° 001-2016-SA y MODIFICATORIAS | | | | | | | | | | | |
| El Reglamento aprobado con D.S. N° 016-2011-SA y modificatorias establece que DIGEMID debe publicar en su portal de internet, las fichas técnicas, las que estarán a disposición de los profesionales de salud. | | | | | | | | | | | |
| En tal sentido, a continuación se ponen a disposición las fichas técnicas de productos biológicos autorizadas (en la inscripción o reinscripción, según corresponda) por la Dirección de Productos Farmacéuticos de acuerdo al texto único de procedimientos administrativos – TUPA aprobado con el D.S. N° 001-2016-SA y modificatorias. | | | | | | | | | | | |
| PRODUCTO | | | | | | DOCUMENTO AUTORIZANTE | | | | | |
| N° de RS | Nombre | Concentración | Forma Farmacéutica | Ingrediente Farmacéutico Activo | Tipo de Producto Biológico | Biosimilar (Si/No) | Aprobado por reliance (Si/No) | Tipo | N° | Fecha | Ficha Técnica |

Figura 5. Incorporación de un ítem en la lista de fichas técnicas de productos biológicos publicada en la web de la DIGEMID que indique si un biosimilar fue aprobado mediante reliance

5.4.5 Realizar evaluaciones del impacto de la aplicación de reliance

Luego de la implementación del principio de reliance en la evaluación de biosimilares, es importante que como parte del planteamiento de la estrategia general se establezca una evaluación del impacto que ha tenido la implementación de reliance en un periodo determinado.

Para ello, se propone realizar la evaluación a nivel de desempeño y resultados obtenidos por la DIGEMID considerando los siguientes criterios:

- Impacto en la reducción de costos: analizar el beneficio obtenido en cuanto a reducción de costos obtenidos relacionados con la asignación de personal u otro parámetro relevante
- Eficiencia en el número de autorizaciones: se deberá analizar el tiempo invertido en la evaluación bajo esta estrategia de reliance relacionado con el número de registros sanitarios atendidos.
- Reasignación de recursos: se reportará la reasignación de recursos que se destinaron a actividades que implican un mayor riesgo regulatorio o posaprobación según corresponda.

Estos resultados deberán ser publicados en la página web de la DIGEMID en el ítem respectivo de Reliance en biosimilares. La publicación debería ser anual bajo un formato entendible tanto para los profesionales como para el público en general.

VI. CONCLUSIONES

- El proyecto de la OMS establecido como procedimiento para medicamentos aprobados por una autoridad regulatoria estricta (SRA) ha tenido mayor participación de países de África y Asia como participantes solicitantes, y a EMA y MHRA como países considerados como autoridades estrictas.
- Las agencias consideradas como de alta vigilancia sanitaria (la EMA, FDA, Health Canada) son las que tienen más acuerdos de cooperación internacional. Estas agencias de los países de referencia son reconocidas para la aplicación de reliance en países de Latinoamérica y otros países considerados con recursos regulatorios limitados.
- HA es la única agencia que cuenta con una guía borrador para el uso de revisión extranjera. Esta guía se encuentra en aplicación de piloto desde su publicación, y ha generado un porcentaje de reducción en el tiempo de evaluación de 4 meses en promedio desde el 2012 (cambios de medicamentos y autorizaciones de vacunas).
- Por su parte, la EMA y FDA no tienen reglamentos o guías específicas de revisiones extranjeras, pero cuentan con varios acuerdos de cooperación que les permiten tener un intercambio de información altamente confidencial con otras agencias regulatorias durante su evaluación, promoviendo la aplicación del reliance.
- La EMA ha sido la agencia con mayor participación del proyecto impulsado por la OMS como agencia regulatoria estricta, y es una de las agencias que impulsa el reliance a nivel interno de su jurisdicción por el modelo de reconocimiento mutuo que maneja a nivel de sus países miembros.

- Las propuestas de implementación de reliance en Brasil y Argentina denota avance y el fortalecimiento del sistema regulatorio a nivel de autoridad sanitaria. Esto debido a que las agencias de estos países establecen mecanismos claros para su aplicación y tienen el propósito de incrementar la eficacia de sus autoridades sanitarias.
- La aplicabilidad del principio de reliance en el marco de solicitudes de registro de productos biosimilares es posible de acuerdo con la opción de modificación del reglamento específico de productos que opten por la vía de la similaridad (D.S. N° 013-2016-SA).
- La implementación de reliance permite no solo disminuir la carga de expedientes a nivel de la autoridad sanitaria, si no que logra el robustecimiento de la autoridad participante. Esto se logra porque hay un aprendizaje a partir de los reportes de evaluación y aprobación de la autoridad de referencia.
- Además de la reducción de tiempos y fortalecimiento del sistema regulatorio de la autoridad, el reliance permite el enfoque en una vigilancia poscomercialización. Ello garantiza el buen uso de la medicación asegurando su eficacia, ya que se puede direccionar los recursos y tiempo para el rol vigilante de la autoridad de los medicamentos en uso.
- Un aspecto que también se debe considerar para la implementación del reliance es la disponibilidad de una buena plataforma y sistemas informáticos seguros mediante los cuales se pueda realizar la transferencia de la información compartida (reportes de evaluación / aprobación) de las

Autoridades de referencia, así como la carga de la documentación aprobada por la misma.

- La elección de biosimilares para la aplicabilidad de evaluación mediante reliance, se sustenta en el incremento de solicitudes de registro sanitario de este tipo de categorías y su manejo actual en formato CTD, haciendo que la armonización y aplicación de reliance sea más efectiva. Además, considerando el grado de complejidad, iniciar con biosimilares implica tener mayor apertura a la evaluación por parte de seguridad y eficacia que con los biológicos innovadores, para los cuales se requeriría mayor experiencia.
- La aplicación de reliance permite que no se limite el acceso a medicamentos que van desarrollándose de acuerdo con el avance tecnológico (como terapias avanzadas), ya que el reglamento específico y conocimiento de los evaluadores puede ser un limitante para el acceso oportuno.

VII. RECOMENDACIONES

- Continuar con la aplicación del principio de reliance en el país buscando lograr mayor alcance. Esto permitirá optimizar el sistema regulatorio nacional, sobre todo para aquellos productos que provienen de nuevas tecnologías como los biológicos.
- En los países de referencia, se ha demostrado la gran importancia que tienen los acuerdos de cooperación. Por ello, se recomienda a la autoridad sanitaria promover acuerdos de confidencialidad y cooperación con otras autoridades regionales e internacionales. Asimismo, fomentar la participación en programas o proyectos promovidos por organismos internacionales como la OMS.
- Fomentar la estrategia de reliance a un alto nivel como el del personal directivo en la autoridad sanitaria. Ello a fin de tener arraigada esta práctica como una nueva cultura estratégica desde la alta dirección. Esto permitirá que los procedimientos a implementarse en el trabajo cotidiano de todo el personal involucrado estén respaldados.
- Invertir en la implementación de plataformas que permitan la mayor capacidad de carga de la documentación que la actualmente se permite con la VUCE. En su defecto, se debería crear alguna plataforma para el intercambio de información directa con la AAR.

VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agencia Europea de Medicamentos. International agreements. EMA.2019.

<https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/international-agreements>

Agencia Europea de Medicamentos. WHO collaborative procedure for registering medicines through reliance. *Multilateral coalitions and initiatives*, EMA.2019.

<https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-and-initiatives/who-collaborative-procedure-registering-medicines-through-reliance>

Algorri M., Acharya A., Bernstein J., Cauchon NS., Chen XH., Huynh-Ba K., Krantz C., Li T., Li Y., McLamore S., Roberts SW., Schwinke D., Shah R., Schirmer A., Strickland H., Tang K., Watson T. (2022). Meeting report: Advancing accelerated regulatory review with Real-Time Oncology Review (RTOR), Project Orbis, and the Product Quality Assessment Aid. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 28(1):19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36530577/>

Beltramini H., Busch A., Sauer N. (2014). La evolución de la regulación de medicamentos en Argentina: aspectos técnicos e institucionales.

<https://www.asociacionag.org.ar/3congreso/Ponencias/Busch.pdf>

Cavaller M., Harvey M., Lagalice C., Saint-Raymond A. (2020) The European Medicines Agency facilitates access to medicines in low- and middle-income countries, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13:3, 321325.

<https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1724782>

- De Claro R., Spillman D., Tesh Hotaki L., Shum M.; Mouawad L., Mendes G.; Robinson K., Hunt M., Healy C.; Chan A.; Hoo Looi Y., Rodrigues C., Rohr U., Chantal W., Pazdur R. (2020). Project Orbis: Global Collaborative Review Program. *Clinical Cancer Research*, 26:6412–6.
<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/26/24/6412/82919/Project-Orbis-Global-Collaborative-Review>
- Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. (2017). The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs*. 77(6):671– 7.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-017-0717-1>
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Fichas técnicas de productos biológicos autorizados. (2023).
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/fichas-tecnicas-de-productos-biologicos/>
- Disposición 4622/2012. (2012). Ministerio de Salud- Secretaria de Políticas Regulación e Institutos (ANMAT ARGENTINA). Ministerio de Salud- Secretaria de Políticas Regulación e Institutos (ANMAT-ARGENTINA).
<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-4622-2012-200533/normas-modifican>
- Doerr P., Valentin M., Nakashima N., Orphanos N., Santos G., Balkamos G. y Saint-Raymond A. (2020) Reliance: a smarter way of regulating medical products - The IPRP survey. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. Volumen 14, 173-177.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2021.1865798>
- Durán CE., Cañas M., Urtasun MA., Elseviers M., Andía T., Vander Stichele R., et al. (2021). Regulatory reliance to approve new medicinal products in Latin American

- and Caribbean countries. *Revista Panamericana de Salud.* 45: e10.
<https://www.scielo.org/pdf/rpsp/2021.v45/e10/en>
- Food and Drug Administration. (2020). *Assessment Aid.* [https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/assessment-aid.](https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/assessment-aid)
- García R. y Araujo D. (2016). The Regulation of Biosimilars in Latin America, *Current Rheumatology Reports.* Volumen 18: 16.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11926-016-0564-1>
- Health Canada, *Draft Guidance Document: The Use of Foreign Reviews by Health Canada and revisions to the Use of Foreign Reviews pilot Project* (28 Setiembre 2012)
https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhpmpps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/for_rev_exam_etr/draft_foreign_rev_ebauche_exam_etra-eng.pdf
- Luigetti R.; Bachmann P.; Cooke E.; Salmonson, T. (2016) Collaboration, not competition: developing new reliance models. *Geneva* Tomo 30, N.º 4, 558-566
<https://www.proquest.com/openview/7b6d5ab903fbb2968ca46645e99f5e14/1?pq-origsite=gscholar&cbl=32531>
- Manual de Buenas prácticas de reliance. (2022). Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica ANMAT.
https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/1000-man08-00_manual_de_buenas_practicas_de_reliance.pdf
- Mukonzo JK., Ndagije HB., Sabblah GT., Mathenge W., Price DA., Grasela T. (2023) Expanding regulatory science: Regulatory complementarity and reliance. *Clinical and Translational Sciences.* 17. 3683.
<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.13683>

- Nogueira W. (2023). *Confianza reglamentaria: detalle de las principales normas reglamentarias de ANVISA*. [Trabajo de Licenciatura en Farmacia — Universidade de Brasília, Brasília] <https://bdm.unb.br/handle/10483/34807>
- Organización Mundial de la Salud. (2018). TRS 1010 - Annex 11: Collaborative procedure in the assessment and accelerated national registration of pharmaceutical products and vaccines approved by stringent regulatory authorities. *Annex 11, WHO Technical Report Series, No. 1010*. <https://www.who.int/publications/m/item/annex-11-trs-1010>
- Organización Mundial de la Salud. (2021). TRS 1033 - Annex 10: Good reliance practices in the regulation of medical products: high level principles and considerations. <https://www.who.int/publications/m/item/annex-10-trs-1033>
- Organización Panamericana de la Salud. (2018). *Principios relativos a la utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones: nota conceptual y recomendaciones. IX Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) (San Salvador, 24 al 26 de octubre de 2018)* [Principios relativos a la utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones: nota conceptual y recomendaciones. IX Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica \(Red PARF\) \(San Salvador, 24 al 26 de octubre de 2018\) \(paho.org\)](https://www.paho.org/es/temas/regulacion-farmacologica/principios-relativos-a-la-utilizacion-de-decisiones-regulatorias-de-otras-jurisdicciones)
- Ortiz-Prado E., Ponce-Zea, J., Vasconez J., Castillo D., Checa-Jaramilloz D., Rodríguez-Burneo N., Andrade F., Intriago D. y Galarza-Maldonado C. (2020) Current trends for biosimilars in the Latin American market. *GaBI Journal Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 9(2):64-74. <https://www.researchgate.net/profile/Esteban-Ortiz>

[Prado/publication/343420315_Current_trends_for_biosimilars_in_the_Latin_American_market/links/5f510e77458515e96d2983dd/Current-trends-for-biosimilars-in-the-Latin-American-market.pdf](https://prado/publication/343420315_Current_trends_for_biosimilars_in_the_Latin_American_market/links/5f510e77458515e96d2983dd/Current-trends-for-biosimilars-in-the-Latin-American-market.pdf)

Padua A., Partika L., Bonamici D., Rahal Cabello J., Kohiyama C., Spinardi P., Castro A., Rolim A., Souto F. (2020) Registration pathways to accelerate regulatory assessment of innovative medicines in Latin America. *Journal of public health policy*. 41(4):481-495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32879437/>

Perú D. DS 013-2016 Reglamento para Registro de Biosimilares. 2016.

Rathore A. y Bhargava A. (2021) Regulatory considerations in biosimilars: Latin America region. *Preparative Biochemistry & Biotechnology*. Volume 51, 2021 - Issue 2. Pages 201-206. Publicación online: 02 Feb 2021. <https://doi.org/10.1080/10826068.2021.1876729>

Renato de Assis M. y Pinto V. (2018). Strengths and weaknesses of the Brazilian regulation on biosimilars: A critical view of the regulatory requirements for biosimilars in Brazil. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.*, Vol. 10(12) 253–259. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1759720X18809683>

Rodríguez H., De Lucia M. y Liberti L. (2022). Cooperation Agreements, Memorandums of Understanding, and Letters of Intent as Instruments to Facilitate the Implementation of Reliance in Latin America. *Clinical Therapeutics*. 44(8), 1107-1128. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014929182200217X>

Siggers R. (17 noviembre 2022). Promoting Reliance to enable information sharing between authorities: Health Canada's experience. [Seminario en línea]. *Webinar: Enabling the use of regulatory reliance in the Americas*, PAHO.

https://www.paho.org/sites/default/files/pandrh-richard-siggers-health-canada-enabling_0.pdf

Van der Zee IT, Vreman RA, Liberti L, Garza MA. (2022) Regulatory reliance pathways during health emergencies: enabling timely authorizations for COVID-19 vaccines in Latin America. *Rev Panam Salud Publica.* 2022;46: e.115. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56287>

Vaz A., Roldão M., Gwaza L., Mezquita E., Pajewska M., Azatyan S. y Saint-Raymond A. (2022) WHO collaborative registration procedure using stringent regulatory authorities' medicine evaluation: reliance in action?, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 15:1, 11-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130803/>

IX. ANEXOS

Anexo 1. Tiempo de aprobación de solicitudes de registro sanitario de biosimilares en el Perú

| Expediente | Fecha trámite | Fecha de atención | Tiempo de atención (días) | Trámite | Nombre Producto | Concentración | Forma Farmacéutica | Principio Activo | Resultado |
|------------|---------------|-------------------|---------------------------|-------------|-----------------|---------------|--|------------------|-----------|
| 22116111 | 13/10/2022 | 31/08/2023 | 323 | INSCRIPCION | ATENFE 40 | 40mg/0.4mL | SOLUCION INYECTABLE | ADALIMUMAB | Aprobado |
| 22116109 | 13/10/2022 | 31/08/2023 | 323 | INSCRIPCION | ATENFE 40 | 40 mg/ 0.4mL | SOLUCION INYECTABLE | ADALIMUMAB | Aprobado |
| 22116104 | 13/10/2022 | 31/08/2023 | 323 | INSCRIPCION | ATENFE 80 | 80mg/0,8mL | SOLUCION INYECTABLE | ADALIMUMAB | Aprobado |
| 21054355 | 4/06/2021 | 26/06/2023 | 753 | INSCRIPCION | YUFLYMA | 40 mg/0,4 mL | SOLUCION INYECTABLE | ADALIMUMAB | Aprobado |
| 20057362 | 31/07/2020 | 1/02/2022 | 551 | INSCRIPCION | ABRILADA | 40mg/0.8mL | SOLUCION INYECTABLE | ADALIMUMAB | Aprobado |
| 20057361 | 31/07/2020 | 1/02/2022 | 551 | INSCRIPCION | ABRILADA | 40mg/0.8mL | SOLUCION INYECTABLE | ADALIMUMAB | Aprobado |
| 20042187 | 16/06/2020 | 27/04/2023 | 1046 | INSCRIPCION | HYRIMOZ | 40mg/0.8mL | SOLUCION INYECTABLE | ADALIMUMAB | Aprobado |
| 19072705 | 5/08/2019 | 5/12/2023 | 1584 | INSCRIPCION | CINNORA | 40 mg/0,8 mL | SOLUCION INYECTABLE | ADALIMUMAB | Aprobado |
| 18040219 | 3/05/2018 | 10/08/2020 | 831 | INSCRIPCION | AMGEVITA | 40mg/0.8mL | SOLUCION INYECTABLE | ADALIMUMAB | Aprobado |
| 18040218 | 3/05/2018 | 10/08/2020 | 831 | INSCRIPCION | AMGEVITA | 20mg/0.4mL | SOLUCION INYECTABLE | ADALIMUMAB | Aprobado |
| 23051601 | 3/05/2023 | 15/12/2023 | 227 | INSCRIPCION | VEGZELMA | 100 mg/ 4 mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | Aprobado |
| 23051600 | 3/05/2023 | 15/12/2023 | 227 | INSCRIPCION | VEGZELMA | 400 mg/ 16 mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | Aprobado |
| 21110883 | 5/11/2021 | 5/03/2024 | 852 | INSCRIPCION | KRABEVA® 100 | 100mg/ 4mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | Aprobado |
| 21107332 | 26/10/2021 | 19/05/2023 | 571 | INSCRIPCION | MVASI | 400mg | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | Aprobado |
| 21107331 | 26/10/2021 | 19/05/2023 | 571 | INSCRIPCION | MVASI | 100 mg | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | Aprobado |
| 19019305 | 28/02/2019 | 7/04/2021 | 770 | INSCRIPCION | MVASI | 100mg/4mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | Aprobado |

| Expediente | Fecha trámite | Fecha de atención | Tiempo de atención (días) | Trámite | Nombre Producto | Concentración | Forma Farmacéutica | Principio Activo | Resultado |
|------------|---------------|-------------------|---------------------------|-------------|-----------------|-------------------------|--|----------------------|-----------|
| 19019306 | 28/02/2019 | 7/04/2021 | 770 | INSCRIPCION | MVASI | 400mg/16mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | Aprobado |
| 18096355 | 30/10/2018 | 3/11/2021 | 1101 | INSCRIPCION | ABXEDA | 400 mg / 16 mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | Aprobado |
| 18096354 | 30/10/2018 | 4/10/2021 | 1071 | INSCRIPCION | ABXEDA | 100 mg / 4 mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | Aprobado |
| 18058625 | 3/07/2018 | 4/08/2022 | 1494 | INSCRIPCION | ABEVMY® 100 | 100 mg/4mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | Aprobado |
| 18058093 | 28/06/2018 | 4/08/2022 | 1499 | INSCRIPCION | ABEVMY® 400 | 400/16mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | Aprobado |
| 21040358 | 28/04/2021 | 28/02/2023 | 672 | INSCRIPCION | ENOXAPLUS | 4,000 UI (40 mg)/0.4 mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 21040356 | 28/04/2021 | 28/02/2023 | 672 | INSCRIPCION | ENOXAPLUS | 6,000 UI (60 mg)/0.6 mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 21040359 | 28/04/2021 | 28/02/2023 | 672 | INSCRIPCION | ENOXAPLUS | 8,000 UI (80 mg)/0.8 mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 21040357 | 28/04/2021 | 28/02/2023 | 672 | INSCRIPCION | ENOXAPLUS | 2,000 UI (20 mg)/0.2 mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 20069980 | 3/09/2020 | 5/07/2021 | 306 | INSCRIPCION | GEMAPAXANE | 4.000 UI (40mg)/0,4mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 20059077 | 5/08/2020 | 25/02/2022 | 570 | INSCRIPCION | INHIXA | 60mg/0.6mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 19019135 | 27/02/2019 | 6/01/2022 | 1045 | INSCRIPCION | INHIXA | 40mg/0.4mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 18031445 | 5/04/2018 | 6/01/2022 | 1373 | INSCRIPCION | INHIXA | 80mg/0.8mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 20039531 | 8/06/2020 | 16/02/2022 | 619 | INSCRIPCION | CLENOX | 60mg/0.6mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 20039532 | 8/06/2020 | 16/02/2022 | 619 | INSCRIPCION | CLENOX | 80mg/0.8mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 20039065 | 5/06/2020 | 16/02/2022 | 622 | INSCRIPCION | CLENOX | 40mg/0.4mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |

| Expediente | Fecha trámite | Fecha de atención | Tiempo de atención (días) | Trámite | Nombre Producto | Concentración | Forma Farmacéutica | Principio Activo | Resultado |
|------------|---------------|-------------------|---------------------------|-------------|-----------------|-----------------|---------------------|----------------------|-----------|
| 20039066 | 5/06/2020 | 16/02/2022 | 622 | INSCRIPCION | CLENOX | 20mg/0.2mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 20008833 | 27/01/2020 | 16/02/2023 | 1117 | INSCRIPCION | CUTENOX | 80mg/0.8mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 20008832 | 27/01/2020 | 16/02/2023 | 1117 | INSCRIPCION | CUTENOX | 40mg/0.4mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 20008834 | 27/01/2020 | 16/02/2023 | 1117 | INSCRIPCION | CUTENOX | 60mg/0.6mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | Aprobado |
| 17036871 | 12/04/2017 | 15/03/2023 | 2164 | INSCRIPCION | RELIPOIETIN | 2000 UI/0.5 mL | SOLUCION INYECTABLE | EPOETINA ALFA | Aprobado |
| 21019666 | 1/03/2021 | 6/10/2022 | 585 | INSCRIPCION | NEPEXTO | 50 mg/1.0ml | SOLUCION INYECTABLE | ETANERCEPT | Aprobado |
| 21019667 | 1/03/2021 | 27/10/2022 | 606 | INSCRIPCION | NEPEXTO | 25 mg/0.5mL | SOLUCION INYECTABLE | ETANERCEPT | Aprobado |
| 20053362 | 20/07/2020 | 13/12/2021 | 512 | INSCRIPCION | ERELZI | 50mg/mL | SOLUCION INYECTABLE | ETANERCEPT | Aprobado |
| 20053361 | 20/07/2020 | 13/12/2021 | 512 | INSCRIPCION | ERELZI | 25mg/0.5mL | SOLUCION INYECTABLE | ETANERCEPT | Aprobado |
| 23016349 | 14/02/2023 | 3/11/2023 | 263 | INSCRIPCION | BEMFOLA | 225 UI/0.375 mL | SOLUCION INYECTABLE | FOLITROPINA ALFA | Aprobado |
| 23016352 | 14/02/2023 | 3/11/2023 | 263 | INSCRIPCION | BEMFOLA | 300UI/0.5mL | SOLUCION INYECTABLE | FOLITROPINA ALFA | Aprobado |
| 23016350 | 14/02/2023 | 3/11/2023 | 263 | INSCRIPCION | BEMFOLA | 75UI/0.125 mL | SOLUCION INYECTABLE | FOLITROPINA ALFA | Aprobado |
| 23016353 | 14/02/2023 | 3/11/2023 | 263 | INSCRIPCION | BEMFOLA | 450UI/ 0.75 mL | SOLUCION INYECTABLE | FOLITROPINA ALFA | Aprobado |
| 23016351 | 14/02/2023 | 3/11/2023 | 263 | INSCRIPCION | BEMFOLA | 150 UI/0.25mL | SOLUCION INYECTABLE | FOLITROPINA ALFA | Aprobado |
| 20084219 | 9/10/2020 | 19/02/2021 | 134 | INSCRIPCION | BEMFOLA | 300 UI/0.5 mL | SOLUCION INYECTABLE | FOLITROPINA ALFA | Aprobado |
| 20084218 | 9/10/2020 | 19/02/2021 | 134 | INSCRIPCION | BEMFOLA | 225UI/0.375mL | SOLUCION INYECTABLE | FOLITROPINA ALFA | Aprobado |
| 20084220 | 9/10/2020 | 19/02/2021 | 134 | INSCRIPCION | BEMFOLA | 450 UI/0.75mL | SOLUCION INYECTABLE | FOLITROPINA ALFA | Aprobado |

| Expediente | Fecha trámite | Fecha de atención | Tiempo de atención (días) | Trámite | Nombre Producto | Concentración | Forma Farmacéutica | Principio Activo | Resultado |
|------------|---------------|-------------------|---------------------------|-------------|---------------------|---------------|---------------------------|------------------|-----------|
| 20082947 | 6/10/2020 | 19/02/2021 | 137 | INSCRIPCION | BEMFOLA | 150UI/25mL | SOLUCION INYECTABLE | FOLITROPINA A | Aprobado |
| 17108845 | 14/12/2017 | 19/02/2021 | 1164 | INSCRIPCION | BEMFOLA | 600UI / mL | SOLUCION INYECTABLE | FOLITROPINA A | Aprobado |
| 20045543 | 26/06/2020 | 1/04/2022 | 645 | INSCRIPCION | REMSIMA | 120mg/ml | SOLUCION INYECTABLE | INFLIXIMAB | Aprobado |
| 19080344 | 27/08/2019 | 7/09/2021 | 743 | INSCRIPCION | IXIFI | 100mg | POLVO PARA CONCENTRADO | INFLIXIMAB | Aprobado |
| 17008806 | 25/01/2017 | 1/09/2017 | 220 | INSCRIPCION | REMSIMA | 100 mg | POLVO LIOFILIZADO PARA SO | INFLIXIMAB | Aprobado |
| 22072183 | 30/06/2022 | 18/10/2023 | 476 | INSCRIPCION | INSUGEN-30/70 | 100 UI/mL | SUSPENSION INYECTABLE | INSULINA HUM | Aprobado |
| 22011909 | 3/02/2022 | 13/10/2023 | 618 | INSCRIPCION | INSUGEN N | 100 UI/mL | SUSPENSION INYECTABLE | INSULINA ISOF | Aprobado |
| 22011908 | 3/02/2022 | 18/10/2023 | 623 | INSCRIPCION | INSUGEN R | 100 UI/mL | SOLUCION INYECTABLE | INSULINA HUM | Aprobado |
| 20103949 | 3/12/2020 | 7/07/2023 | 947 | INSCRIPCION | BASAGLAR KWIKPEN | 100U/mL | SOLUCION INYECTABLE | INSULINA GLAR | Aprobado |
| 18108188 | 4/12/2018 | 12/03/2021 | 830 | INSCRIPCION | BASAGLAR KWIKPEN | 100U/mL | SOLUCION INYECTABLE | INSULINA GLAR | Aprobado |
| 20045467 | 26/06/2020 | 8/06/2023 | 1078 | INSCRIPCION | GLARITUS | 100U/mL | SOLUCION INYECTABLE | INSULINA GLAR | Aprobado |
| 17010843 | 1/02/2017 | 9/05/2023 | 2289 | INSCRIPCION | BLASTOFERON | 44mcg (12 MU | SOLUCION INYECTABLE | INTERFERON B | Aprobado |
| 17015975 | 14/02/2017 | 9/05/2023 | 2276 | INSCRIPCION | BLASTOFERON | 22mcg (6 MUI) | SOLUCION INYECTABLE | INTERFERON B | Aprobado |
| 21069118 | 16/07/2021 | 5/01/2022 | 174 | INSCRIPCION | FULPHILA | 6 mg/0.6 mL | SOLUCION INYECTABLE | PEGFILGRASTIN | Aprobado |
| 21026800 | 18/03/2021 | 22/09/2023 | 919 | INSCRIPCION | ZIEXTENZO | 6 mg/0.6 mL | SOLUCION INYECTABLE | PEGFILGRASTIN | Aprobado |
| 20069990 | 3/09/2020 | 29/03/2023 | 938 | INSCRIPCION | UDENYCA® | 6 mg/0.6 mL | SOLUCION INYECTABLE | PEGFILGRASTIN | Aprobado |
| 20032828 | 12/05/2020 | 24/02/2023 | 1019 | INSCRIPCION | RITUXIREL | 100 mg/10 mL | CONCENTRADO PARA SOLUCI | RITUXIMAB | Aprobado |
| 20032000 | 7/05/2020 | 24/02/2023 | 1024 | INSCRIPCION | RITUXIREL | 500 mg/50 mL | CONCENTRADO PARA SOLUCI | RITUXIMAB | Aprobado |
| 20023590 | 6/03/2020 | 25/08/2021 | 538 | INSCRIPCION | RIXATHON | 500mg/5ml | CONCENTRADO PARA SOLUCI | RITUXIMAB | Aprobado |

| Expediente | Fecha trámite | Fecha de atención | Tiempo de atención (días) | Trámite | Nombre Producto | Concentración | Forma Farmacéutica | Principio Activo | Resultado |
|------------|---------------|-------------------|---------------------------|-------------|-----------------|---------------|---|------------------|-----------|
| 20021321 | 28/02/2020 | 25/08/2021 | 545 | INSCRIPCION | RIXATHON | 100mg/10ml | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | RITUXIMAB | Aprobado |
| 17112478 | 27/12/2017 | 14/06/2019 | 535 | INSCRIPCION | TRUXIMA | 100 mg/10 mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | RITUXIMAB | Aprobado |
| 17112480 | 27/12/2017 | 14/06/2019 | 535 | INSCRIPCION | TRUXIMA | 500 mg/50 mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | RITUXIMAB | Aprobado |
| 20067732 | 27/08/2020 | 29/10/2021 | 429 | INSCRIPCION | TRAZIMERA | 420 mg | POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | TRASTUZUMAB | Aprobado |
| 19111413 | 21/11/2019 | 28/10/2020 | 343 | INSCRIPCION | HERZUMA | 150mg | POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | TRASTUZUMAB | Aprobado |
| 19086853 | 16/09/2019 | 8/01/2021 | 481 | INSCRIPCION | HERZUMA | 440 mg | POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | TRASTUZUMAB | Aprobado |
| 17057718 | 5/07/2017 | 1/10/2019 | 819 | INSCRIPCION | BISINTEX | 420 mg | POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | TRASTUZUMAB | Aprobado |
| 17016462 | 20/02/2017 | 19/06/2019 | 850 | INSCRIPCION | OGIVRI | 420 mg | POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | TRASTUZUMAB | Aprobado |

PROMEDIO GENERAL:

| | |
|----------------------|-------------|
| PROMEDIO DIAS | 729 |
| PROMEDIO AÑO | 1.99 |

Anexo 2: Solicitudes de registro sanitario de biosimilares en proceso en el Perú

| Expediente | Fecha trámite | Trámite | Nombre Producto | Concentración | Forma Farmacéutica | Principio Activo | Solicitante | Situación | Tiempo de evaluación (días) |
|------------|---------------|-------------|-------------------------|-------------------------|---|----------------------|--|------------|-----------------------------|
| 24023442 | 29/02/2024 | INSCRIPCION | BEMABIX | 400mg/16mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | EXELTIS PERU S.A.C. | En Proceso | 17 |
| 23103206 | 25/08/2023 | INSCRIPCION | BEMAVIX | 25mg/mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | EXELTIS PERU S.A.C. | En Proceso | 205 |
| 22141325 | 19/12/2022 | INSCRIPCION | ZUTRAB | 400 mg/ 16 ml | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | GREY INVERSIONES S.A.C. | En Proceso | 454 |
| 22136347 | 2/12/2022 | INSCRIPCION | ZUTRAB | 100 mg/ 4 ml | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | GREY INVERSIONES S.A.C. | En Proceso | 471 |
| 22071922 | 28/06/2022 | INSCRIPCION | BEVACIREL | 400 MG | POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | BEVACIZUMAB | DROGUERIA MK LAB S.A.C. | En Proceso | 628 |
| 23140729 | 23/11/2023 | INSCRIPCION | MAPILAR | 40 mg / 0.8 mL | SOLUCION INYECTABLE | ADALIMUMAB | DISTRIBUIDORA DROGUERIA SAGITARIO S.R.L. | En Proceso | 115 |
| 23154908 | 27/12/2023 | INSCRIPCION | GEMAPAXANE | 6.000 UI (60 mg)/0.6 mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | ITF FARMACEUTICA PERU S.A.C | En Proceso | 81 |
| 23139919 | 21/11/2023 | INSCRIPCION | NOXX ENOXAPARINA SÓDICA | 60 mg/0.6ml | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | BLAU FARMACEUTICA PERU S.A.C. | En Proceso | 117 |

| | | | | | | | | | |
|----------|------------|-------------|-------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------------|--|------------|------|
| 23041157 | 5/04/2023 | INSCRIPCION | NOXX ENOXAPARINA SODICA | 40 mg/0.4 mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | BLAU FARMACEUTICA PERU S.A.C. | En Proceso | 347 |
| 23041154 | 5/04/2023 | INSCRIPCION | NOXX ENOXAPARINA SÓDICA | 100mg/1mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | BLAU FARMACEUTICA PERU S.A.C. | En Proceso | 347 |
| 22137889 | 6/12/2022 | INSCRIPCION | NURAPEL | 80mg /0.8 mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | DISTRIBUIDORA DROGUERIA SAGITARIO S.R.L. | En Proceso | 467 |
| 22136690 | 2/12/2022 | INSCRIPCION | NURAPEL | 60 mg/0.6 mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | DISTRIBUIDORA DROGUERIA SAGITARIO S.R.L. | En Proceso | 471 |
| 22136689 | 2/12/2022 | INSCRIPCION | NURAPEL | 40 mg/0.4mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | DISTRIBUIDORA DROGUERIA SAGITARIO S.R.L. | En Proceso | 471 |
| 22073638 | 4/07/2022 | INSCRIPCION | RIXANE | 60 mg/0.6 mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | CAFERMA S.A.C. | En Proceso | 622 |
| 22073912 | 4/07/2022 | INSCRIPCION | RIXANE | 80 mg/0.8 mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | CAFERMA S.A.C. | En Proceso | 622 |
| 22072623 | 30/06/2022 | INSCRIPCION | RIXANE | 40 MG/0.4 ML | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | CAFERMA S.A.C. | En Proceso | 626 |
| 14097680 | 5/11/2014 | INSCRIPCION | NURACEL | 80mg/0.8mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | LABORATORIOS AC FARMA S.A. | En Proceso | 3420 |
| 14096788 | 4/11/2014 | INSCRIPCION | NURACEL | 60mg/0.6mL | SOLUCION INYECTABLE | ENOXAPARINA DE SODIO | LABORATORIOS AC FARMA S.A. | En Proceso | 3421 |
| 24019616 | 20/02/2024 | INSCRIPCION | ALTEBREL | 50mg/1mL | SOLUCION INYECTABLE | ETANERCEPT | PERULAB S.A. | En Proceso | 26 |
| 24018057 | 15/02/2024 | INSCRIPCION | ALTEBREL | 25mg/0.5mL | SOLUCION INYECTABLE | ETANERCEPT | PERULAB S.A. | En Proceso | 31 |
| 22135915 | 1/12/2022 | INSCRIPCION | FLIXMAB | 100 mg | POLVO PARA CONCENTRADO | INFLIXIMAB | DISTRIBUIDORA DROGUERIA SAGITARIO S.R.L. | En Proceso | 472 |

| | | | | | | | | | |
|----------|------------|-------------|------------------|--------------|--|--------------------------------------|---|------------|-----|
| | | | | | PARA SOLUCION PARA PERFUSION | | | | |
| 22069719 | 23/06/2022 | INSCRIPCION | BASALAG ONE | 100 UI/mL | SOLUCION INYECTABLE | INSULINA GLARGINA | FARMACEUTICA CONTINENTAL E.I.R.L. | En Proceso | 633 |
| 21122413 | 2/12/2021 | INSCRIPCION | BASALOG | 100 UI/mL | SOLUCION INYECTABLE | INSULINA GLARGINA | FARMACEUTICA CONTINENTAL E.I.R.L. | En Proceso | 836 |
| 23153710 | 22/12/2023 | INSCRIPCION | HUMULIN R | 100 UI/mL | SOLUCION INYECTABLE | INSULINA HUMANA (RECOMBINANTE) | TECNOFARMA S.A. | En Proceso | 86 |
| 23153501 | 22/12/2023 | INSCRIPCION | HUMULIN 70/30 | 100 UI/mL | SUSPENSION INYECTABLE | INSULINA HUMANA (RECOMBINANTE) | TECNOFARMA S.A. | En Proceso | 86 |
| 21128416 | 16/12/2021 | INSCRIPCION | AUDEXA | 500 mg/50 mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | RITUXIMAB | FARMAKONSUMA S.A. | En Proceso | 822 |
| 21128415 | 16/12/2021 | INSCRIPCION | AUDEXA | 100mg/mL | CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | RITUXIMAB | FARMAKONSUMA S.A. | En Proceso | 822 |
| 23077677 | 28/06/2023 | INSCRIPCION | ENHERTU | 100 mg | POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION | TRASTUZUMAB DERUXTECAN | ASTRAZENECA PERU S.A. | En Proceso | 263 |

PROMEDIO GENERAL

| | |
|-------------|-------------|
| Días | 606 |
| Años | 1.66 |