

# Anexo 10

## Boas práticas de utilização de decisões regulatórias de outras jurisdições\* (*reliance*) na regulação de produtos médicos: princípios e considerações de alto nível

### Fundo

A OMS apoia a ideia que a “utilização de decisões regulatórias de outras jurisdições”, doravante denominado “*reliance*”, no trabalho de outros reguladores é um princípio geral para fazer o melhor uso dos recursos e conhecimentos disponíveis. Este princípio permite alavancar a produção dos outros, sempre que possível, ao mesmo tempo que coloca maior foco em atividades regulatórias de valor agregado em nível nacional que não podem ser realizadas por outras autoridades, tais como: vigilância, fiscalização do mercado, supervisão da fabricação local e distribuição, entre outras. *Reliance* facilita o acesso oportuno a produtos médicos seguros, eficazes e de qualidade garantida (consulte a seção 3. Alcance) e pode apoiar a preparação e resposta regulatória, especialmente durante emergências de saúde pública.

As boas práticas para *reliance* (GreIP, por sua sigla em inglês) estão ancoradas em boas práticas regulatórias gerais (BPR) (1), que fornecem um meio para estabelecer uma regulamentação sólida, acessível e eficaz de produtos médicos como uma parte importante do fortalecimento do sistema de saúde. Se implementado de forma eficaz, o BPR pode resultar em processos regulatórios consistentes, tomada de decisão regulatória sólida, maior eficiência dos sistemas regulatórios e melhores resultados de saúde pública. As autoridades reguladoras nacionais (ARNs) são incentivadas a adotar BPR para garantir que estejam usando os processos regulatórios mais eficientes possíveis.

A OMS está estabelecendo e implementando uma estrutura para avaliar as autoridades reguladoras e designar aquelas que atendem aos requisitos como “autoridades incluídas na lista da OMS” (WLA, por sua sigla em inglês) (4). Usando a Ferramenta de Benchmarking Global da OMS (5) e a avaliação de desempenho, a OMS avaliará a maturidade e o desempenho de uma autoridade reguladora para determinar se ela atende aos requisitos de uma WLA, assim fornecendo um sistema transparente baseado em evidências e mundialmente reconhecido, que pode ser usado pelas ARNs como base para selecionar autoridades reguladoras de referência para praticar *reliance*. Uma lista de autoridades reguladoras de referência está disponível no site da OMS (6).

Em setembro de 2019, a OMS realizou uma consulta para solicitar sugestões sobre a natureza, estrutura e conteúdo geral de um documento que descreve as GreIP. A reunião concluiu que a nota conceitual e as recomendações sobre os princípios de *reliance* da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da Rede Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (7) devem ser usadas como base para o

documento da OMS sobre as GReIP. O documento de alto nível seria complementado por um repositório de estudos de caso, guias de prática e exemplos de aplicação prática das GReIP.

<b>Abreviaturas do Anexo 10</b>	239
<b>1. Introdução</b>	240
<b>2. Objetivo</b>	241
<b>3. Escopo</b>	241
<b>4. Glossário</b>	242
<b>5. Conceitos-chave</b>	245
5.1 <i>Reliance</i> versus reconhecimento	245
5.2 <i>Reliance</i> ou reconhecimento unilateral versus mútuo	246
5.3 Abordagem do ciclo de vida	246
5.4 Abordagem baseada em risco	246
5.5 Mecanismos de <i>reliance</i> regional	247
<b>6. Princípios de boas práticas de confiança</b>	248
6.1 Universalidade	248
6.2 Soberania de tomada de decisão	248
6.3 Transparência	248
6.4 Respeito das bases jurídicas nacionais e regionais	249
6.5 Consistência	249
6.6 Competência	250
<b>7. Considerações</b>	250
7.1 Considerações gerais	250
7.2 Barreiras potenciais	253
7.3 Ativadores	254
<b>8. Conclusões</b>	256
<b>Referências</b>	257
<b>Apêndice 1</b> Exemplos de uso de <i>reliance</i>	258

## Abreviaturas do Anexo 10

AMRH	Harmonização da regulamentação de medicamentos da África
APEC	Cooperação Econômica Ásia-Pacífico
IFA	Ingrediente farmacêutico ativo
ASEAN	Associação das Nações do Sudeste Asiático
PRC	Procedimento de registro colaborativo
BPR	Boas Práticas Regulatórias
ICH	Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano
IMDRF	Fórum Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos
ARN	Autoridade reguladora nacional; para os fins deste documento, o termo também se refere às autoridades reguladoras regionais, como a Agência Europeia de Medicamentos
OCDE	Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PIC/S	Convenção de Inspeção Farmacêutica e Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica
ZAZIBONA	Zâmbia, Zimbábue, Botswana e Namíbia; participantes iniciais no procedimento colaborativo da Comunidade de Desenvolvimento da África Austral de avaliação conjunta de medicamentos

## 1. Introdução

Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas e a busca pela cobertura universal de saúde exigem que os pacientes tenham acesso a produtos médicos com qualidade garantida, eficazes e seguros. Robustos sistemas regulatórios de produtos médicos continuam sendo um elemento crítico para o bom funcionamento dos sistemas de saúde e contribuintes importantes para melhorar o acesso e, em última instância, alcançar a cobertura universal de saúde.

Estabelecer e manter sistemas regulatórios maduros requer recursos adequados, incluindo recursos humanos qualificados e capazes e um investimento financeiro significativo. A globalização dos mercados, a sofisticação das tecnologias de saúde, a rápida evolução da ciência regulatória e a crescente complexidade das cadeias de abastecimento têm mostrado aos reguladores a importância da cooperação internacional para garantir a segurança, qualidade, eficácia ou desempenho<sup>1</sup> de produtos usados localmente. Em vista da extensão e complexidade da supervisão regulatória necessária para enfrentar esses desafios, as ARNs devem considerar formas de colaboração aprimoradas, inovadoras e mais eficazes para fazer o melhor uso dos recursos e conhecimentos disponíveis, evitar a duplicação e concentrar seus esforços e recursos regulatórios onde eles são mais necessários.

*Reliance* representa uma maneira mais inteligente e eficiente de regular os produtos médicos no mundo moderno. Os países são, portanto, encorajados a formular e implementar estratégias para fortalecer seus sistemas regulatórios consistentes com BPR, incluindo a busca por cooperação regulatória e convergência, bem como *reliance*. Esta última beneficia pacientes e consumidores, indústria, governos nacionais, a comunidade de doadores e parceiros de desenvolvimento internacionais ao facilitar e acelerar o acesso a produtos médicos com garantia de qualidade e que sejam eficazes e seguros.

O uso de *reliance* para aumentar a eficiência dos sistemas regulatórios tem uma longa história. O esquema de Certificação da OMS da qualidade de produtos farmacêuticos que circulam no comércio internacional (8), introduzido em 1969, é uma forma de *reliance*, pois fornece garantia aos países participantes do esquema de qualidade de produtos farmacêuticos. A União Europeia introduziu o "procedimento de reconhecimento mútuo" para autorizar comercializações entre seus estados membros em 1995, e os resultados das inspeções de boas práticas de fabricação foram compartilhados durante anos no contexto da Convenção de Inspeção Farmacêutica e Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S) (9) e acordos de reconhecimento mútuo.

A OMS investigou o uso de *reliance* mais recentemente em uma pesquisa realizada em nome do Programa Internacional de Reguladores Farmacêuticos (*International Pharmaceutical Regulators Program*) (10). Os resultados mostraram que *reliance* é amplamente aceito e praticado no contexto de produtos médicos, especialmente entre autoridades reguladoras com boa disponibilidade de recursos. As respostas também mostraram uma situação em evolução, com experiências variadas e promissoras no uso de abordagens baseadas em *reliance*. Embora o uso de *reliance* possa ser uma tendência

emergente em algumas regiões, os objetivos comumente declarados são aumentar a eficiência, ajudar a fortalecer os sistemas regulatórios e otimizar o uso de recursos. Os resultados e sugestões da pesquisa foram levados em consideração na preparação deste documento.

Em vista da crescente prevalência e importância da confiança na regulamentação de produtos médicos, os Estados Membros solicitaram à OMS que preparasse orientações práticas sobre o assunto, garantindo que as abordagens atendessem aos objetivos pretendidos. Este documento e as orientações adicionais que se seguem destinam-se a ajudar os países a implementar uma abordagem sólida, baseada em evidências, prática e eficaz para *reliance*.

## 2. Objetivo

O objetivo deste documento é promover uma abordagem mais eficiente da regulamentação, melhorando assim o acesso a produtos médicos com qualidade garantida, eficazes e seguros. O documento apresenta os princípios gerais de *reliance* regulatório na supervisão de produtos médicos e o uso de *reliance* para aumentar a eficácia e eficiência da supervisão regulatória. Ele fornece orientações de alto nível, definições, conceitos-chave e considerações para orientar os mecanismos e atividades de *reliance*, que são exemplos ilustrativos de abordagens de *reliance* e nos permite chegar a conclusões. O documento será complementado por uma “caixa de ferramentas de *reliance*”, que consiste em guias de prática, estudos de caso e um repositório mais abrangente de exemplos.

## 3. Alcance

O documento cobre as atividades de *reliance* no campo da regulamentação de produtos médicos (ou seja, medicamentos, vacinas, sangue e hemoderivados e dispositivos médicos, incluindo diagnósticos *in vitro*), abordando todas as funções regulatórias no ciclo de vida completo de um produto médico, conforme definido na Ferramenta de Benchmarking Global (5): registro e autorização de comercialização, vigilância, vigilância e controle de mercado, estabelecimentos de licenciamento, inspeção regulatória, testes de laboratório, supervisão de ensaios clínicos e liberação de lote pelas ARNs. O documento destina-se a todas as ARNs, independentemente do seu nível de maturidade ou recursos, e a formuladores de políticas públicas, governos, indústria, outros desenvolvedores de produtos médicos e outras partes interessadas relevantes.

O conceito de *reliance* abrange todos os tipos de produtos médicos e atividades regulatórias. Abordagens de *reliance* devem ser consideradas especialmente no caso de produtos médicos para doenças prioritárias para as quais existem necessidades médicas não satisfeitas, produtos médicos para serem usados em emergências de saúde pública ou em caso de desabastecimento de medicamentos e também para produtos médicos órfãos e pediátricos.

## 4. Glossário

As definições são essenciais para garantir um entendimento comum dos conceitos e clareza na interpretação das orientações sobre *reliance*. Além das definições fornecidas abaixo, é citado o documento da OMS sobre boas práticas regulatórias (1), que inclui definições de harmonização, convergência e outros termos relevantes.

**Vias regulatórias resumidas.** Procedimentos regulatórios facilitados por *reliance*, em que uma decisão regulatória é única ou parcialmente baseada na aplicação de *reliance*. Isso geralmente envolve algum trabalho por parte da ARN que está praticando *reliance* (consulte a seção 5.4 Abordagem baseada no risco). Espera-se que o uso de *reliance* nessas vias economize recursos e tempo em comparação com as vias padrão, ao mesmo tempo que garante que os padrões de supervisão regulatória sejam mantidos.

**Avaliação.** Para os fins deste documento, este termo abrange qualquer avaliação conduzida para uma função regulatória (por exemplo, avaliação de um pedido de ensaio clínico ou de uma autorização de comercialização inicial para um produto médico ou quaisquer alterações pós-autorização subsequentes, avaliação de dados de segurança, avaliação como parte de uma inspeção).

**Equivalência de sistemas regulatórios.** Implica forte similaridade entre dois sistemas regulatórios, conforme estabelecido mutuamente e documentado por meio de evidências objetivas. A equivalência pode ser estabelecida usando critérios e abordagens como similaridade da estrutura e práticas regulatórias, adesão aos mesmos padrões e diretrizes internacionais, experiência adquirida no uso de avaliações para tomada de decisão regulatória, atividades conjuntas e intercâmbio de pessoal. Espera-se que sistemas regulatórios equivalentes resultem em padrões e níveis semelhantes de supervisão ou “controle” regulatório.

**Normas e diretrizes internacionais.** Para os fins deste documento, o termo inclui as normas e diretrizes relevantes da OMS e quaisquer outros padrões relevantes internacionalmente reconhecidos (por exemplo, Organização Internacional de Normalização ou normas de farmacopeia) e diretrizes (por exemplo, Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano [ICH] ou diretrizes da Convenção de Inspeção Farmacêutica e Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica [PIC/S]).

**Acordo de reconhecimento mútuo.** De acordo com uma definição emitida pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), um acordo de reconhecimento mútuo é:

um princípio de direito internacional pelo qual os Estados que fazem parte de acordos de reconhecimento mútuo reconhecem e defendem as decisões legais tomadas pelas autoridades competentes de outro Estado Membro. O reconhecimento mútuo é um processo que permite que avaliações de

conformidade (de qualificações, produto...) realizadas em um país sejam reconhecidas em outro país (2).

**Reconhecimento.** Aceitação da decisão regulatória de outro regulador ou instituição confiável. O reconhecimento deve ser baseado em evidências de que os requisitos regulamentares da autoridade reguladora de referência são suficientes para atender aos requisitos regulamentares da autoridade de confiança. O reconhecimento pode ser unilateral ou mútuo e, neste último caso, pode ser objeto de um acordo de reconhecimento mútuo.

**Autoridade reguladora de referência.** Para os fins deste documento, uma autoridade nacional ou regional ou uma instituição de confiança, como o Programa de Pré-qualificação da OMS (WHO PQ), cujas decisões regulatórias e/ou produtos de trabalho regulatórios são utilizados por outra autoridade reguladora para subsidiar suas próprias decisões regulatórias.

**Sistema regulatório regional.** Um sistema composto por autoridades reguladoras individuais, ou um órgão regional composto por autoridades reguladoras individuais, operando sob uma estrutura regulatória comum, mas não necessariamente sob uma estrutura legal comum. A estrutura comum deve, pelo menos, garantir a equivalência entre os membros em termos de requisitos regulatórios, práticas e políticas de garantia de qualidade. O sistema ou órgão regional pode ter poderes de aplicação para garantir o cumprimento do quadro regulamentar comum.

**Reliance (Utilização de decisões regulatórias de outras jurisdições).** O ato pelo qual a autoridade reguladora em uma jurisdição leva em consideração e dá peso significativo às avaliações realizadas por outra autoridade reguladora ou instituição confiável, ou a qualquer outra informação oficial, para chegar a sua própria decisão. A autoridade que utiliza as decisões de autoridades de outras jurisdições permanece independente, responsável e responsabilizável pelas decisões tomadas, mesmo quando depende de decisões, avaliações e informações de terceiros.

**Uniformidade de produto.** Para os fins deste documento, a uniformidade do produto significa que dois produtos têm características essenciais idênticas (ou seja, o produto que está sendo apresentado à autoridade responsável e o produto aprovado pela autoridade reguladora de referência deve ser essencialmente o mesmo). Todos aspectos relevantes de medicamentos, dispositivos médicos e diagnósticos *in vitro*, incluindo aqueles relacionados à qualidade do produto e seus componentes, devem ser considerados para confirmar que o produto é o mesmo ou suficientemente semelhante (por exemplo, mesma composição qualitativa e quantitativa, mesma concentração, mesma forma farmacêutica, mesmo uso pretendido, mesmo processo de fabricação, mesmos fornecedores de insumos farmacêuticos ativos, mesma qualidade de todos os excipientes). Além disso, os resultados dos estudos que confirmam a segurança, eficácia e qualidade, indicações e condições de uso devem ser os mesmos. O impacto das diferenças potenciais justificadas



deve ser avaliado pelo fabricante (para efeitos do presente documento, fabricante também significa o titular da autorização de introdução no mercado) e pela ARN que utiliza as decisões de autoridades de outras jurisdições (*relying*) ao determinar a possibilidade de recorrer a avaliações ou decisões regulamentares estrangeiras.

**Autoridade reguladora estrita.** Uma autoridade reguladora que é: (a) membro do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), sendo a Comissão Europeia, a Food and Drug Administration dos EUA e o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar de Japão também representado pela Agência de Dispositivos Médicos e Farmacêuticos (como antes de 23 de outubro de 2015); ou (b) um observador do ICH, sendo a European Free Trade Association, representada pelo Swissmedic, e Health Canada (como antes de 23 de outubro de 2015); ou (c) uma autoridade reguladora associada a um membro da ICH através de um acordo de reconhecimento mútuo juridicamente vinculativo, incluindo Austrália, Islândia, Liechtenstein e Noruega (como antes de 23 de outubro de 2015) (3).

**Compartilhamento de trabalho.** Um processo pelo qual as ARNs de duas ou mais jurisdições compartilham atividades ao realizar uma tarefa regulatória específica. As oportunidades de compartilhamento de trabalho incluem a avaliação conjunta de pedidos de autorização de ensaios clínicos ou autorizações de comercialização, inspeções conjuntas de boas práticas, vigilância pós-comercialização conjunta da qualidade e segurança de produtos médicos, desenvolvimento conjunto de diretrizes técnicas ou normas regulamentares e colaboração em plataformas de informação e tecnologia. O compartilhamento de trabalho também implica o intercâmbio de informações em conformidade com as disposições dos acordos existentes e em conformidade com o quadro legislativo de cada agência ou instituição para a partilha de tais informações com outras ARN. Uma atividade conjunta é uma forma de compartilhamento de trabalho em que uma tarefa regulatória é conduzida por duas ou mais ARNs em colaboração, a fim de compartilhar suas avaliações, tirar proveito da experiência uma da outra e discutir quaisquer deficiências dos dados avaliados. Por exemplo, uma avaliação conjunta é um procedimento em que a mesma candidatura é submetida simultaneamente a duas ou mais ARNs para que conduzam as suas avaliações em paralelo e compartilhem as suas avaliações científicas (por exemplo, os diferentes módulos de qualidade, dados não clínicos e clínicos podem ser atribuídos a diferentes ARNs para revisão). As ARNs que participam de uma avaliação conjunta podem combinar suas listas de perguntas ou deficiências ao fabricante e basear suas respectivas decisões regulatórias independentes no resultado dessas avaliações. Da mesma forma, uma inspeção conjunta é aquela em que duas ou mais ARNs compartilham as atividades e avaliações realizadas durante uma inspeção.

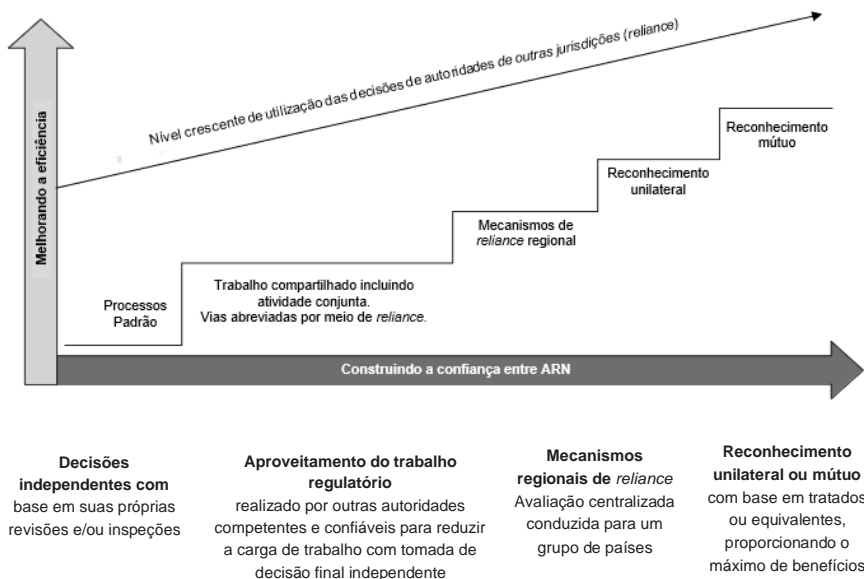
## 5. Conceitos-chave

A Fig. 1 ilustra alguns dos conceitos-chave explicados no documento, principalmente

como as ARNs podem ganhar eficiência nas operações regulatórias e como evitar a duplicação usando abordagens de *reliance*

Figura 1

**Conceitos-chave de *reliance***



5.1 **Reliance versus reconhecimento**

*Reliance* pode assumir várias formas e ser aplicada em vários graus no reconhecimento ou na consideração das avaliações, decisões ou outras informações oficiais de outras autoridades e instituições. O reconhecimento pode ser visto como uma abordagem especial e mais formalizada para *reliance*, em que uma autoridade reguladora reconhece as decisões de outra autoridade reguladora, sistema ou instituição, evitando avaliações regulatórias adicionais para chegar a uma decisão própria. O reconhecimento geralmente requer disposições legais formais e vinculativas.

5.2 **Reliance ou reconhecimento unilateral versus mútuo**

*Reliance* e o reconhecimento podem ser unilaterais, por exemplo, quando um país escolhe confiar ou reconhecer formalmente uma avaliação de outro país unilateralmente e sem reciprocidade. Em outros casos, o reconhecimento mútuo pode ser baseado em acordos ou tratados mútuos vinculativos negociados no nível governamental. Esses acordos exigem tempo e recursos consideráveis para serem estabelecidos, pois os sistemas regulatórios envolvidos devem ser avaliados mutuamente e comprovados como equivalentes antes que um acordo seja alcançado. Demonstrar a equivalência de sistemas

regulatórios é geralmente um pré-requisito para *reliance* ou reconhecimento mútuo. O compartilhamento de trabalho e as atividades conjuntas são exemplos de confiança mútua.

### 5.3 Abordagem do ciclo de vida

O conceito de *reliance* no contexto da regulamentação de produtos médicos deve ser aplicado em todo o ciclo de vida dos produtos médicos e em todas as funções regulatórias (vide 3. Alcance). Embora as abordagens de *reliance* sejam amplamente usadas para a autorização inicial de produtos médicos, elas também devem ser usadas para vigilância e outras funções pós atividades de autorização (por exemplo, alterações pós-aprovação, inspeções e liberação de lote), em vista dos recursos regulatórios substanciais necessários para avaliar a segurança e as alterações pós-aprovação durante o ciclo de vida de um produto. A revisão das alterações pós-aprovação de um produto aprovado por uma autoridade diferente pode ser desafiadora. Assegurar a “uniformidade do produto” (vide 4. Glossário) é essencial para o uso de *reliance*. Se uma ARN se baseou na avaliação de outra ARN para sua aprovação inicial, o uso de medidas de *reliance* semelhantes para alterações pós-aprovação e atividades de vigilância é benéfico, desde que o produto permaneça similar ao da autorização inicial. Isso também evita a situação em que diferentes alterações são aceitas nos países de origem e de destino ao longo do tempo.

### 5.4 Abordagem baseada em risco

Cada ARN deve definir sua própria estratégia para garantir uma abordagem de *reliance* baseada no risco apropriado, que inclui fatores como o tipo e a fonte dos produtos avaliados, o nível de recursos e conhecimentos disponíveis na ARN, as necessidades de saúde pública e prioridades do país e oportunidades de confiança. Para a autorização de comercialização, por exemplo, quatro vias regulatórias e níveis de *reliance* diferentes podem ser considerados, com graus crescentes de avaliação pela ARN de confiança:

- verificação da similaridade do produto médico para garantir que é o mesmo avaliado pela autoridade reguladora de referência (consulte a seção 7.1.4 Similaridade de um produto em diferentes jurisdições). A uniformidade deve sempre ser verificada em qualquer uma das abordagens de *reliance* listadas aqui.
- confirmação da aplicabilidade dos resultados da avaliação de outra autoridade para a tomada de decisão regulatória no contexto nacional, por exemplo, em termos de configurações legais e regulatórias, avaliação de risco-benefício, comorbidades, necessidades médicas não atendidas, planos de gestão de risco e quaisquer especificidades relacionadas à qualidade, como zonas climáticas para estabilidade do produto. Evidências apropriadas devem ser fornecidas pelo fabricante em caso de diferenças, na população-alvo, por exemplo, epidemiologia e outras características da doença, medicamentos usados concomitantemente e outros fatores que podem afetar substancialmente o perfil benefício-risco de um

medicamento, bem como parâmetros de qualidade, principalmente em relação à estabilidade sob diferentes condições climáticas.

- avaliação resumida dos dados de qualidade, segurança e eficácia ou desempenho, tendo em conta as informações presentes nos relatórios de avaliação da autoridade reguladora de referência; e
- avaliação conjunta ou compartilhamento de trabalho entre duas ou mais autoridades reguladoras. Isso pode assumir várias formas, incluindo uma revisão primária por uma autoridade seguida por uma sessão de avaliação conjunta para finalizar o relatório e comentários ou distribuição dos módulos (qualidade, não clínico e segurança ou eficácia) entre as autoridades.

Independentemente da abordagem, espera-se que os cronogramas sejam mais curtos do que os cronogramas padrão e os recursos sejam usados de forma mais eficaz quando é utilizado *reliance*. A redução nos prazos dependerá do nível de *reliance* e de qualquer avaliação adicional exigida localmente. É importante que o cronograma estabelecido para os procedimentos de *reliance* seja suficiente para que a autoridade que as utilizará analise adequadamente a avaliação da autoridade de referência e realize as avaliações locais necessárias, incluindo a rotulagem local, a uniformidade do produto e a aplicabilidade dos dados ao país.

Vias regulatórias com base em *reliance* semelhantes podem ser usadas para outras funções regulatórias, como inspeção, liberação de lote ou teste de importação.

## 5.5 Mecanismos regionais de *reliance*

Em algumas regiões, os produtos médicos podem ser avaliados centralmente em um sistema regulatório regional. Em alguns mecanismos de *reliance* regional, a decisão regional é vinculativa para os estados membros (por exemplo, União Europeia). Em outros, as decisões regionais são recomendações que os estados membros levam em consideração ao tomar decisões regulatórias nacionais (por exemplo, o procedimento colaborativo da Comunidade de Desenvolvimento da África Austral ZAZIBONA [Zâmbia, Zimbábue, Botswana e Namíbia; participantes iniciais no procedimento colaborativo da Comunidade de Desenvolvimento da África Austral para avaliação conjunta de medicamentos], o Conselho de Saúde do Golfo e o Sistema Regulatório do Caribe).

## 6. Princípios de boas práticas de *reliance*

Ao desenvolver uma estratégia sobre o uso de *reliance* em funções e atividades regulatórias, uma ARN deve considerar as necessidades e características dos sistemas nacionais de saúde e regulatórios. A decisão de praticar *reliance* deve considerar a capacidade existente, as necessidades dos sistemas regulatórios, a disponibilidade de uma autoridade na qual a ARN pode confiar e como a confiança pode complementar a capacidade de aumentar a eficiência e otimizar o uso dos recursos. *Reliance* não é uma

forma menos importante de supervisão regulatória, mas sim uma estratégia para fazer o melhor uso dos recursos disponíveis em qualquer ambiente. Isso permitiria a alocação de recursos para outras funções regulatórias, como vigilância no país e atividades pós-autorização, aumentando assim a eficácia da fiscalização regulatória local. Além disso, a confiança pode resultar em mais decisões baseadas em evidências e de melhor qualidade.

Os princípios a seguir têm como objetivo complementar e estender os princípios básicos das BPR. Eles se baseiam nos princípios apresentados na nota conceitual e nas recomendações sobre os princípios de confiança regulatória da OPAS e da Rede Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (7).

### 6.1 **Universalidade**

*Reliance* aplica-se a todas as ARNs, independentemente dos seus níveis de maturidade ou recursos. A falta de recursos ou capacidade não são os motivadores exclusivos de *reliance*. Diferentes ARNs utilizam *reliance* por diferentes razões. Alguns a usam para aumentar ou construir capacidade interna quando existe a experiência necessária, mas não o suficiente para realizar seu trabalho regulatório com a eficiência que gostariam. Outros usam *reliance* para obter conhecimentos que não possuem localmente. *Reliance* é relevante para todas as configurações de recursos.

### 6.2 **Soberania na tomada de decisão**

A decisão de praticar a *reliance* e a melhor forma de praticá-la cabe à autoridade reguladora nacional de saúde. *Reliance* não implica dependência; não se trata de uma agência terceirizando sua autoridade ou responsabilidade para tomada de decisão. Ao aplicar este processo na prática diária, as ARNs mantêm independência, soberania e responsabilidade na tomada de decisões regulatórias.

### 6.3 **Transparência**

A transparência é um facilitador da adoção de maneiras novas e mais eficientes de conduzir operações regulatórias, tanto localmente quanto internacionalmente. As ARNs devem ser transparentes sobre as normas, processos e abordagens que adotam na implementação de medidas de *reliance*. A base e o fundamento lógico para confiar em uma entidade específica devem ser divulgados e totalmente compreendidos por todas as partes. As ARNs devem envolver todas as partes interessadas, incluindo a indústria, para garantir a adequação e a consciência dos processos de *reliance*.

Além disso, as ARNs devem conduzir operações regulatórias e tomadas de decisão transparentes, não apenas como um princípio fundamental das BPR, mas também para construir confiança e maximizar oportunidades de cooperação e *reliance* como parte de uma responsabilidade regulatória compartilhada da comunidade. Medidas de transparência devem ser incentivadas através da publicação e compartilhamento de informações regulatórias para facilitar o intercâmbio de informações entre as ARNs. As ARNs que buscam atuar como agências de referência são incentivadas a emitir relatórios de avaliação pública em uma linguagem comum para documentar suas decisões

regulatórias. As ARNs confiáveis devem usar esses relatórios como a principal fonte de informação para as avaliações. Caso não haja relatórios de avaliação públicos disponíveis ou informações adicionais de natureza confidencial sejam necessárias, o fabricante deve fornecer um relatório de avaliação, quando disponível. Se a ARN confiável solicitar relatórios de avaliação não públicos de uma agência de referência, eles podem ser fornecidos com o consentimento do fabricante, se necessário.

#### 6.4 **Respeito das bases jurídicas nacionais e regionais**

As práticas de *reliance* devem ser coerentes com as estruturas jurídicas e políticas nacionais e regionais sobre produtos médicos, apoiadas por mandatos e regulamentos claros que garantam a implementação eficiente de *reliance* como parte da política governamental de boa regulamentação. As razões para a adoção de tais marcos legais devem ser a eficiência e capacidade a serem adquiridas e não a minimização de recursos para funções regulatórias. O uso de *reliance* não elimina a necessidade de uma autoridade reguladora local competente; pelo contrário, ela deve ser usada para manter e construir capacidade local de tomada de decisão regulatória. Quando os regulamentos não prevêm explicitamente a aplicação de *reliance*, ela pode ser adotada por meio da interpretação dos regulamentos existentes, se a estrutura legal não impedir explicitamente a aplicação de abordagens de *reliance* pela ARN. *Reliance* pode ser implementado por meio de uma alteração em uma política pública, desde que esta esteja amplamente consistente com a legislação nacional. Se a aplicação de *reliance* for proibida, deve-se considerar a revisão da legislação dentro de um prazo razoável.

#### 6.5 **Consistência**

Deve ser estabelecido *reliance* em uma avaliação ou decisão de outra autoridade para categorias específicas e bem definidas de produtos e processos. O escopo das atividades regulatórias nas quais *reliance* pode ser aplicado deve ser claramente definido, e a prática de *reliance* deve ser transparente e previsível. Portanto, deve-se esperar que *reliance* seja aplicado de forma consistente para produtos e processos nas mesmas categorias.

#### 6.6 **Competência**

A implementação de abordagens de *reliance* requer que as ARNs tenham a competência necessária para a tomada de decisões críticas. A introdução da abordagem de *reliance* geralmente requer o envolvimento da equipe reguladora sênior, gerentes e especialistas competentes para fazer o melhor uso das informações estrangeiras no contexto local. As ARNs devem reservar a experiência científica apropriada de seu pessoal para atividades nas quais não confiam, como monitoramento de eventos adversos locais, vigilância e controle de mercado, rotulagem nacional e atividades de informação sobre produtos e supervisão de produtos fabricados localmente.

Da mesma forma, as autoridades nas quais se confia devem ter e manter competência e operar dentro de um sistema regulatório robusto e transparente baseado em padrões e diretrizes internacionais, bem como BPR, e um sistema de gestão da qualidade

em bom funcionamento (11). A competência pode ser avaliada por meio de processos transparentes para desenvolver a confiança nas autoridades de referência.

## 7. Considerações

Uma série de considerações podem orientar as abordagens de *reliance* e facilitar sua implementação. Isso inclui aspectos gerais, barreiras que as ARNs podem ter que superar e facilitadores da implementação de abordagens de *reliance*. A lista de considerações abaixo, que não é exaustiva, será mais bem trabalhada em estudos de caso, guias de prática e o repositório de *reliance*.

*Reliance* é incentivado em qualquer ambiente quando é apoiado por uma estrutura legal ou regulatória comum em um sistema regulatório regional, por acordos bilaterais, acordos de reconhecimento mútuo ou parte de uma base puramente voluntária, em rede ou *ad hoc*. Recomenda-se que *reliance* seja baseado na avaliação original. Em alguns casos, entretanto, pode ser baseado em uma decisão tomada com base em outra avaliação.

### 7.1 Considerações gerais

#### 7.1.1 *Reliance* ancorado em uma estratégia da autoridade reguladora nacional

A aplicação de *reliance* não deve ter apenas uma base jurídica que a apoie ou pelo menos não a impeça (vide seção 6. Princípios de boas práticas de *reliance*), mas também deve ser ancorada na política nacional de alto nível e na estratégia da ARN apoiada pela alta administração. Isto é necessário para fornecer um mandato, orientações e expectativas para o pessoal da ARN, a fim de orientá-los no seu trabalho diário. A estratégia deve ser detalhada em procedimentos e integrada em processos para garantir o máximo de benefícios. Deve incluir um modelo de financiamento sustentável ao implementar *reliance*, para que não tenha um impacto negativo na sustentabilidade financeira e na competência da ARN. A estratégia deve ser publicada de forma a torná-la acessível e compreensível para as partes externas interessadas. A implementação de *reliance* deve ser apoiada por treinamento e revisões periódicas para garantir que os padrões estão sendo mantidos, para avaliar se os objetivos estão sendo atendidos e para revisá-los quando justificado.

As ARNs que praticam *reliance* devem estabelecer e publicar uma lista de autoridades reguladoras de referência, com os critérios usados para as identificá-las. Elas devem decidir e estabelecer os critérios que usarão para selecionar autoridades de referência, incluindo aplicação de normas internacionais, reconhecimento de longa data na comunidade internacional, proximidade e similaridade de produtos médicos. Para qualificar autoridades reguladoras de referência ou a supervisão específica de uma função regulatória, uma ARN pode consultar uma avaliação feita por uma organização independente (por exemplo, benchmarking da OMS, autoridade listada pela OMS, Organização Internacional de Acreditação da Padronização, Programa de Auditoria Única de Dispositivos Médicos, PIC/S)

A OMS incentiva as ARNs a monitorar e avaliar o impacto de *reliance*



regulatório, incluindo seus benefícios, em seu país e região, e a compartilhar suas experiências com outras autoridades reguladoras. Quando possível, o impacto deve ser medido especificamente, e a ARN deve estabelecer as métricas que usarão para medir o impacto do uso de *reliance* na tomada de decisão regulatória e o tempo para conduzir a avaliação. As métricas podem incluir redução de custos, eficiência no número de produtos que chegam ao mercado ou tempo de chegada ao mercado e redirecionamento de recursos escassos para áreas de maior risco regulatório. As ARNs devem considerar métodos para compartilhar as melhores práticas e experiências no estabelecimento de acordos de *reliance* em fóruns internacionais para regulamentação de produtos médicos para aumentar a compreensão das oportunidades e desafios de *reliance*, sujeito a acordo com a(s) outra parte(s) envolvida(s) e requisitos de divulgação de informações.

### 7.1.2 Mudança cultural

O uso de abordagens de *reliance* significa mudar para uma forma de trabalho mais inovadora e eficaz, baseada na confiança e contando com os resultados de outras ARNs. Os benefícios devem ser compreendidos e apoiados no nível operacional, e a equipe que deve implementar abordagens de *reliance* deve contribuir para seu desenvolvimento. Isso exigirá engajamento, disposição, preparação eficaz, mensagens e apoio da administração e de seus pares no sentido de enfatizar a importância do *reliance* para melhor lidar com as pressões da carga de trabalho, sem minimizar o rigor do trabalho regulatório ou perder competência ou capacidade científica ou regulatória. O uso de avaliações e informações de outras autoridades reguladoras confiáveis pode ajudar a desenvolver capacidade e competência (por exemplo, por meio da exposição às análises e decisões da autoridade de referência, *networking*, ligação, visitas de funcionários e intercâmbios). Além disso, como o uso eficaz de tais informações no contexto local requer habilidade, capacitação e experiência, o conjunto de habilidades e competências necessárias para praticar *reliance* terão de ser desenvolvidas na força de trabalho das ARNs.

A alta administração, revisores, inspetores e demais funcionários devem criar confiança no trabalho realizado por outras ARNs ou autoridades de confiança. Isso levará tempo e exigirá uma mudança na cultura das ARNs confiáveis. A experiência de autoridades reguladoras e sistemas que já praticam *reliance* deve ser aproveitada para promover a aceitação e evitar armadilhas. A confiança também deve ser construída com o público, os profissionais de saúde e a indústria, assegurando a eles que o *reliance* oferece uma supervisão regulatória mais eficiente.

### 7.1.3 Flexibilidade na abordagem: “não existe uma solução única para todos”

De acordo com os princípios delineados acima, as estratégias de *reliance* devem ser adaptadas às necessidades dos sistemas nacionais de saúde e regulatórios. As ARNs podem optar por confiar em terceiros na supervisão regulatória de rotina e/ou em circunstâncias especiais, como uma emergência de saúde pública. *Reliance* oferece flexibilidade às ARNs. Ao adotar *reliance*, seja qual for a abordagem, a ARN deve considerar a sua capacidade, estabelecer objetivos claros e processos eficientes e garantir



que as normas e critérios sejam transparentes e bem estabelecidos.

#### 7.1.4 Investimento de recursos e tempo na implementação de *reliance*

Conforme afirmado acima, *reliance* deve aumentar a eficiência de um sistema regulatório em um país ou região. No entanto, a implementação de abordagens de *reliance* exigirá em primeiro lugar investimento de recursos e tempo para atividades como mudanças legislativas, preparação de documentos de orientação e abordagens, vias e processos, construção de confiança através da preparação de revisões paralelas ou conjuntas apoiadas por intercâmbios de pessoal, treinamento de pessoal, diálogo com indústria e outras partes interessadas e estabelecimento ou acesso a plataformas de compartilhamento de informação, ligações e redes de comunicação com outras ARNs.

#### 7.1.5 “Similaridade” de um produto em diferentes jurisdições

Um aspecto crítico da aplicação de *reliance* é a verificação da "similaridade" de um produto médico (vide 4. Glossário e seção 5.4 Abordagem baseada no risco) em diferentes jurisdições. *Reliance* só pode ser praticado se a ARN que pretende usar uma avaliação estrangeira como base para a sua própria avaliação e tomada de decisão garantir que o produto médico em avaliação é essencialmente o mesmo que o submetido à ARN de referência. O fabricante assume papel fundamental na confirmação da similaridade de um produto e fornecimento da mesma documentação para diferentes ARNs, exceto no caso de informações adicionais específicas do país enviadas para revisão, como dados de estabilidade do produto de acordo com a zona de estabilidade e o rótulo do produto local. O fabricante deve confirmar no pedido que o produto é o mesmo e que o pedido contém essencialmente as mesmas informações, levando em consideração quaisquer requisitos nacionais potenciais. Caso o pedido não seja encaminhado simultaneamente às agências, o fabricante deve destacar as novas informações sobre o produto adquirido, uma vez que o pedido foi encaminhado ao órgão de referência, com a avaliação correspondente.

#### 7.1.6 O papel da indústria

A indústria desempenha um papel crucial no uso bem-sucedido dos mecanismos de *reliance* pelas ARNs. Embora a indústria apoie amplamente *reliance* como um conceito e prática que pode aumentar a eficiência, esta deve ter uma orientação clara sobre sua aplicação e ver benefícios significativos. O apoio da indústria e a adesão estrita aos fatores que validam o processo de *reliance* são essenciais para a apresentação de pedidos em vários países ou regiões para garantir a similaridade dos produtos submetidos às autoridades reguladoras de referência e às ARNs confiáveis. Eles devem compartilhar informações completas e não editadas.

A revisão e discussão dos programas-piloto para adaptar e melhorar rapidamente as orientações serão essenciais para o aproveitamento dos principais aprendizados e aprimoramento da implementação. A colaboração e o diálogo entre todas as partes interessadas que participam das atividades de *reliance* regulatório ajudarão a criar e construir confiança, que é a base do *reliance*. A publicação transparente do quadro geral

e estratégias de *reliance* das ARNs, incluindo as métricas usadas e os benefícios alcançados, incentivará a indústria a apoiar e promover a abordagem de *reliance*.

### 7.1.7 **Reliance em uma emergência de saúde pública**

Em caso de emergência de saúde pública, as abordagens de *reliance* são ainda mais essenciais e devem receber mais importância para acelerar o acesso aos produtos médicos necessários.

## 7.2 **Barreiras potenciais**

### 7.2.1 **Falta de vontade política**

A falta de vontade política e apoio governamental podem dificultar a implementação e a prática de *reliance* pelas ARNs na sua prática diária, mesmo se for estabelecida uma base legal que apoie (ou não impeça) o *reliance* e se as ARNs apoiarem o *reliance* como estratégia e abordagem.

### 7.2.2 **Falta de informações acessíveis e confidencialidade das informações**

A falta de acesso a avaliações completas das autoridades reguladoras de referência pode ser uma barreira importante para o uso efetivo de *reliance*. As autoridades reguladoras de referência devem disponibilizar publicamente suas avaliações e outras informações regulatórias. Relatórios regulatórios não públicos podem ser solicitados diretamente ao fabricante quando a empresa puder acessar esses relatórios a partir da autoridade regulatória de referência. Se isso não for possível, a ARN que a utilizará deve abordar a autoridade reguladora de referência. Nestes casos, acordos entre as ARN sobre o intercâmbio de informações confidenciais facilitariam o processo de *reliance*.

Informações confidenciais e não públicas em avaliações ou relatórios de inspeção não editados também podem ser compartilhadas entre as autoridades reguladoras, mediante solicitação. Isso pode incluir informações comerciais confidenciais, segredos comerciais ou informações pessoais. Em algumas circunstâncias, o compartilhamento de tais informações pode exigir o consentimento do fabricante. O compartilhamento de informações pessoais também pode exigir o consentimento de indivíduos para que os regulamentos de proteção de dados sejam cumpridos. Dada a sensibilidade de tais informações não públicas, as ARNs podem exigir que sejam assinados acordos de confidencialidade que regem a troca, gestão e divulgação de tais informações para garantir que a confidencialidade das informações seja protegida pela ARN que a utiliza. Essas informações devem ser sempre trocadas por meio de canais seguros ou em plataformas de compartilhamento de informações.

### 7.2.3 **Outras barreiras**

Potenciais barreiras adicionais incluem questões como a falta de um idioma comum, dificuldades ou custos de tradução, diferenças nos requisitos regulamentares nacionais e padrões de evidências, falta de alinhamento regulamentar das classificações de risco do

produto, práticas inconsistentes em relação às modificações em dispositivos médicos (incluindo diagnósticos *in vitro*), a falta de aceitação de dados clínicos estrangeiros e evidências do mundo real, o nível de detalhe em relatórios regulatórios, diferentes níveis de competência e, como observado anteriormente, resistência interna e conhecimento insuficiente da autoridade reguladora de referência e de como ela opera. Todos esses fatores devem ser considerados no desenvolvimento de estratégias de *reliance* apropriadas, conforme será mais elucidado nos documentos de orientação adicionais a seguir.

## 7.3 Facilitadores

### 7.3.1 Confiança

A confiança é um elemento crítico, pois requer acreditar que o resultado regulatório se baseia em processos e normas regulatórias sólidas e, portanto, é confiável. Consequentemente, iniciativas para fomentar a confiança entre as autoridades reguladoras são essenciais. A confiança se desenvolve à medida que cresce a familiaridade e compreensão do que está por trás dos resultados regulatórios, e pode ser construída em toda a organização compartilhando informações, integrando as normas aplicadas às decisões regulatórias, trabalhando juntos e aprendendo as formas de trabalho uns dos outros, o que leva ao seu uso eficaz no trabalho regulatório. A confiança pode ser construída em fases, começando com a troca de relatórios de avaliação e passando para o compartilhamento de trabalho ou avaliações conjuntas. As autoridades reguladoras podem considerar dar início a processos de *reliance* com aplicações para produtos médicos de menor risco.

Além disso, a indústria e outras partes interessadas devem confiar nas autoridades reguladoras, por exemplo, para respeitar a confidencialidade das informações.

### 7.3.2 Convergência e harmonização

A convergência e a harmonização de requisitos, normas e diretrizes são facilitadores da cooperação e confiança regulatórias. Quanto mais similares forem os requisitos, normas e diretrizes, maior será a oportunidade de colaboração e *reliance*. O uso do Documento Técnico Comum (CTD) da ICH e do CTD eletrônico (eCTD) como um formato comum para propostas regulatórias em todo o mundo é um exemplo de como a harmonização pode facilitar e permitir que o *reliance* se faça presente.

Diferenças em padrões e práticas, entretanto, não impedem uma autoridade de confiar em outra, especialmente quando a autoridade dependente tem capacidade e experiência limitada. O sistema no qual uma ARN se baseia deve ser pelo menos equivalente ou superior aos padrões que aplica. Como uma questão de boa prática, as ARNs devem basear-se em avaliações ou decisões de autoridades reguladoras de referência que apliquem normas e diretrizes internacionais.

### 7.3.3 Compartilhamento de informações e diálogo entre reguladores

O compartilhamento de informações é uma parte essencial do *reliance*, e as ARNs são incentivadas a compartilhar informações e boas práticas com outras ARNs. O diálogo cada vez maior entre os reguladores é comprovado pelo número crescente de iniciativas internacionais, como o Programa de Reguladores Farmacêuticos Internacionais e em redes que tem como objetivo compartilhar informações regulatórias e trabalho, como a Rede Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, a Rede Regulatória do Sudeste Asiático, redes regulatórias nas Comunidades Econômicas Regionais no âmbito da Iniciativa de Harmonização da Regulamentação de Medicamentos da África (AMRH) e do Grupo de Trabalho de Produtos Farmacêuticos da Associação das Nações do Sudeste Asiático (ASEAN), a Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos, o Sistema Regulatório do Caribe da Comunidade Caribenha e do Mercado Comum (CARICOM), o Aliança de ARNs da Região do Pacífico Ocidental de Produtos Médicos e outros, o que facilita muito a prática de *reliance*.

Eventos científicos e técnicos, como a Conferência Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos, ICH e PIC/S, são plataformas para a divulgação de informações regulatórias e para a construção de conhecimento e confiança entre as ARNs.

### 7.3.4 Integração econômica ou jurídica

Quando há integração econômica ou jurídica em uma região ou grupo de países, as disposições mútuas existentes facilitam e favorecem *reliance*. Entre elas estão a Cooperação Econômica da Ásia-Pacífico (APEC), a ASEAN, a CARICOM, a União Europeia, a União Econômica da Eurásia, o Conselho de Cooperação do Golfo, a Aliança do Pacífico, as Comunidades Econômicas Regionais da África e o Mercado Comum do Sul (MERCOSUL).

### 7.3.5 Envolvimento das partes interessadas

Todas as partes interessadas relevantes, incluindo indústria, profissionais de saúde, legisladores e o público devem ser envolvidos e informados, de forma a aumentar a sua compreensão e aceitação das abordagens de *reliance* e os benefícios claros para todas as partes. A comunicação e o envolvimento com as partes interessadas devem ser adaptados a cada público-alvo.

## 8. Conclusões

O *Reliance* está sendo praticado por um número crescente de autoridades reguladoras como um meio de melhorar a eficácia e a eficiência da regulamentação de produtos médicos. O *Reliance* permite que as ARNs façam o melhor uso dos recursos, construam experiência e capacidade, aumentem a qualidade de suas decisões regulatórias, reduzam a duplicação de esforços e, em última análise, promovam o acesso oportuno a produtos médicos seguros, eficazes e de qualidade garantida. A adoção de medidas de *reliance*,

sempre que possível, em um quadro bem estruturado, sustentado por políticas e estratégias nacionais ou regionais, permitirá que os reguladores concentrem seus recursos em atividades que contribuem para a saúde pública e que não podem ser realizadas por terceiros.

*Reliance* representa uma forma “mais inteligente” de supervisão regulatória, baseada na colaboração regional e internacional construtiva, que facilitará e promoverá a convergência e o uso de normas e diretrizes internacionais comuns, resultando em uma aprovação mais previsível e rápida para melhorar o acesso a produtos médicos com qualidade garantida para pacientes em todo o mundo.

*Reliance* não representa uma forma menos rigorosa de supervisão regulatória ou terceirização de mandatos regulatórios, nem compromete a independência. Ao contrário, a decisão de “regular por meio de *reliance*” é a marca registrada de uma autoridade reguladora moderna e eficiente.

As ARNs são incentivadas a incluir disposições relacionadas ao *reliance* como parte de suas vias regulatórias flexíveis, e *reliance* deve ser considerado em todas as funções regulatórias do ciclo de vida de um produto médico, conforme apropriado.

Os princípios e considerações apresentados neste documento devem ser considerados na implementação de estruturas ou estratégias de *reliance* regulatório. A implementação eficaz de *reliance* beneficiará não apenas as ARNs, mas também os pacientes, prestadores de cuidados de saúde e a indústria.

Embora *reliance* possa ser visto como particularmente útil para autoridades reguladoras com poucos recursos, é igualmente relevante para ARNs com bom volume de recursos. *Reliance* é uma abordagem a ser usada por todas as ARNs e, portanto, deve se tornar parte integrante das operações regulatórias.

## Referências

1. Good regulatory practices: guidelines for national regulatory authorities for medical products. Draft working document. Geneva: World Health Organization; 2016 ([https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/QAS16\\_686\\_rev\\_3\\_good\\_regulatory\\_practices\\_medical\\_products.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS16_686_rev_3_good_regulatory_practices_medical_products.pdf?ua=1), accessed 29 January 2021).
2. Definition of a mutual recognition agreement. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development; 2020 (<https://www.oecd.org/gov/regulatory-policy/irc6.htm>, accessed 29 January 2021).
3. Definition of stringent regulatory authority. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-first report (WHO Technical Report Series, No. 1003). Geneva: World Health Organization; 2017:34-5 ([https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/expert\\_committee/trs\\_1003/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/trs_1003/en/), accessed 29 January 2021).
4. Policy evaluating and publicly designating regulatory authorities as WHO-listed authorities. Draft working document. Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/QAS19\\_828\\_Rev1\\_Policy\\_on\\_WHO\\_Listed\\_Authorities.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS19_828_Rev1_Policy_on_WHO_Listed_Authorities.pdf), accessed 29 January 2021).
5. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking\\_tool/en/](https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool/en/), accessed 29 January 2021).
6. A framework for evaluating and publicly designating regulatory authorities as WHO-listed authority,

- Interim list of national regulatory authorities. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/medicines/regulation/wla-introduction/en/>, accessed 29 January 2021).
7. Pan American Health Organization, Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization. Regulatory reliance principles: concept note and recommendations. Ninth Conference of the Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization (PANDRH) (San Salvador, 24 to 26 October, 2018. Washington DC: Pan American Health Organization; 2019 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51549>, accessed 29 January 2021).
  8. The WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance/certification-scheme>, accessed 29 January 2021).
  9. History of PIC/S. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme; 2020 (<https://picscheme.org/en/history>, accessed 29 January 2021).
  10. Outcome of WHO survey on reliance. International Pharmaceutical Regulators Programme; 2019 (<http://www.iprp.global/news/outcome-who-survey-reliance>, accessed 29 January 2021).
- WHO guideline on the implementation of quality management systems for national regulatory authorities. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-fourth report (WHO Technical Report Series, No. 1025). Geneva: World Health Organization; 2020: Annex 13:273-327 (<https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-000182-4>, accessed 29 January 2021).

# Apêndice 1

## Exemplos de uso de *reliance*

O *Reliance* pode assumir muitas formas e abrange uma ampla gama de abordagens regulatórias e práticas que envolvem duas ou mais autoridades reguladoras. Pode ser limitado a um processo ou função regulatória discreta ou incluir o alcance total das funções regulatórias ao longo do ciclo de vida de um produto médico. Muitos exemplos em todo o mundo ilustram o uso atual de *reliance* e as diversas maneiras pelas quais as ARNs potencializam o trabalho de terceiros. Os exemplos abaixo ilustram os pontos levantados nas GRELP, para mostrar o uso do *reliance* em diferentes funções regulatórias. A lista não é exaustiva, mas uma ilustração das práticas globais atuais de *reliance*. Ela pode ser substituída no futuro por um repositório abrangente de abordagens de *reliance* a ser estabelecido como parte de uma caixa de ferramentas das GRELP.

### A1. Testes clínicos

O compartilhamento de trabalho na avaliação de ensaios clínicos está sendo utilizado em algumas regiões, como o Procedimento de Harmonização Voluntária na União Europeia (1) e o Fórum Regulador de Vacinas Africano (AVAREF) (2). Ao avaliar as solicitações de ensaios clínicos em conjunto, as ARNs e, em alguns casos, os comitês de ética em diferentes países podem se beneficiar das avaliações realizadas pelos diferentes países participantes com o objetivo de facilitar e garantir a robustez do processo de avaliação de solicitações de ensaios clínicos em todos os países. A plataforma AVAREF tem sido fundamental na construção da experiência e capacidade de reguladores e comitês de ética, promovendo o uso de padrões internacionais e agilizando avaliações e decisões de ensaios clínicos para produtos médicos de alto interesse para a saúde pública em emergências e outras circunstâncias. Uma diretriz e uma plataforma para avaliação conjunta de pedidos de ensaios clínicos, bem como diretrizes para inspeções locais para boas práticas clínicas, foram estabelecidas para facilitar o desenvolvimento de produtos, a tomada de decisões regulatórias e o acesso a novos produtos médicos promissores (3).

### A2. Autorização de comercialização

#### A2.1 Vias regulatórias resumidas com *reliance* para autorização de comercialização inicial

Vários procedimentos estão disponíveis por meio das autoridades reguladoras ou do programa de pré-qualificação da OMS para o uso de uma via regulatória resumida por uma ARN confiável. O Artigo 58 da União Europeia (também referido como Medicamentos da União Europeia para todos) (4), os procedimentos da Autorização de Introdução no Mercado da Swissmedic para Produtos de Saúde Global (5) e o procedimento colaborativo da OMS (PRC) para registro acelerado (PRC) (6) são três

exemplos de vias regulatórias resumidas nos quais *reliance* é utilizado para facilitar o registro de produtos médicos.

O Artigo 58 da União Europeia e a Autorização de Introdução no Mercado da Swissmedic para Produtos de Saúde Global não apenas facilitam o registro nacional, mas também fornecem uma oportunidade para que os especialistas das ARNs observem e participem de procedimentos de avaliação e aconselhamento científico, fortalecendo assim sua capacidade e estabelecendo confiança nos processos.

O PRC facilita a avaliação e acelera o registro nacional de produtos médicos pré-qualificados pela OMS e medicamentos aprovados por uma autoridade reguladora rigorosa, além de fornecer relatórios não editados sobre a avaliação, inspeção e avaliação de desempenho (no caso de diagnósticos *in vitro*) mediante solicitação (e com o consentimento do fabricante) às ARNs participantes, principalmente em países de baixa e média renda. Os procedimentos são detalhados nas diretrizes da OMS, que também incluem orientações sobre como as ARNs podem utilizar os relatórios com mais eficácia para tomar suas próprias decisões, uma vez que as ARNs participantes devem chegar a uma decisão sobre a autorização de comercialização dentro de 90 dias corridos (tempo regulamentar). O PRC tem obtido sucesso tanto na aceleração das decisões nos países quanto no fortalecimento da capacidade das autoridades reguladoras.

O certificado da OMS de um produto farmacêutico (CPP) também é usado como uma ferramenta de *reliance*, em vez da avaliação total ou parcial para autorização de comercialização (7). As ARNs são encorajadas a considerar o uso de CPP eletrônico. Esses certificados estão sendo usados no lugar de uma revisão total ou parcial, acelerando a avaliação em muitos países como Benin, Bolívia, Camarões, Congo, Cuba, Curaçao (Holanda), Guiné, Haiti, Honduras e Hong Kong (China).

## A2.2 Informação de qualidade

Muitas ARNs e o programa de pré-qualificação da OMS reconhecem certificados de adequação para monografias na *Farmacopeia Europeia* (8) para ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) como validação da qualidade de um determinado IFA. Alguns países também reconhecem a confirmação da pré-qualificação do IFA pelo programa de pré-qualificação da OMS para IFAs (9). Esses dois exemplos fornecem mecanismos garantidos de *reliance* e também reduzem os requisitos de documentação para países que dependem ou reconhecem esses certificados. Quando um certificado de adequação para as monografias da *Farmacopeia Europeia* ou confirmação de pré-qualificação de um IFA é emitido, a ARN receptora não precisa duplicar a avaliação do API, mas pode se concentrar em seções não cobertas por nenhum dos documentos.



### A2.3 Compartilhamento de trabalho

O Consórcio ACCESS de Austrália-Canadá-Cingapura-Suíça-Reino Unido (10) foi formado em 2007 por autoridades reguladoras de médio porte com “ideias semelhantes” para promover o compartilhamento de trabalho para maior colaboração regulatória e alinhamento de requisitos regulatórios. O Consórcio ACCESS explora oportunidades para compartilhar informações e trabalhar em áreas como produtos biossimilares, medicamentos complementares, medicamentos genéricos, novos medicamentos prescritos, dispositivos médicos e tecnologia da informação. O Consórcio capitaliza os pontos fortes de cada país, aborda lacunas em ciência, conhecimento e experiência e alavanca recursos para agilizar a avaliação de risco, mantendo ou aumentando os padrões de qualidade e segurança. O Consórcio baseia-se em redes, iniciativas e mecanismos internacionais para promover o trabalho e o compartilhamento de informações ao longo dos ciclos de vida dos produtos de saúde.

### A2.4 Avaliações conjuntas

As avaliações conjuntas podem ser benéficas para as ARNs ao distribuir a carga de trabalho, desenvolver capacidades através de uma experiência e conhecimentos mais amplos e ajudar a criar confiança nas avaliações e processos de tomada de decisão mútuos. Da mesma forma, a indústria pode se beneficiar de uma revisão comum e um único conjunto de perguntas, economizando recursos e tempo em comparação com interações separadas. Em vista desses benefícios, várias iniciativas de avaliação conjunta foram introduzidas nas redes regulatórias regionais, algumas vezes impulsionadas pelas prioridades de nível mais alto dos blocos econômicos que buscam criar mercados comuns. Exemplos de iniciativas de avaliação conjunta incluem aquelas nas Comunidades Econômicas Regionais na África (Comunidade da África Oriental (11)), ZAZIBONA (12) na Comunidade de Desenvolvimento da África Austral, Comunidade Econômica dos Estados da África Ocidental/Organização de Saúde da África Ocidental (13) e o Grupo de Coordenação de Avaliação Conjunta da ASEAN (14).

### A2.5 Reconhecimento unilateral

A Comissão Federal Mexicana de Proteção contra Riscos Sanitários reconhece unilateralmente as autorizações de comercialização de certas autoridades reguladoras de referência (15).

### A2.6 Reconhecimento mútuo

A União Europeia é um exemplo de cooperação regulatória altamente integrada, e suas muitas vias regulatórias dependem fortemente do compartilhamento de trabalho, reconhecimento e outras formas de *reliance*. A aprovação de medicamentos é baseada em um único sistema de avaliação, de forma que um relatório de avaliação de qualquer agência da rede da União Europeia pode ser usado como base para *reliance* de outros reguladores. Nesse caso, uma estrutura legal forte e comum e padrões regulatórios

harmonizados compartilhados por todos os países da União Europeia possibilitaram e facilitaram o *reliance* e o reconhecimento (16).

### **A3. Alterações pós-aprovação**

De acordo com os mesmos princípios da autorização inicial de introdução no mercado, *reliance* também pode ser amplamente aplicado na avaliação de alterações pós-aprovação já aprovadas por ARNs consideradas autoridades de referência. No caso do PRC, por exemplo, a OMS informa às ARN participantes sobre quaisquer variações nos produtos pré-qualificados aprovados pela equipe de pré-qualificação da OMS (6).

A Autoridade de Ciências da Saúde em Cingapura aplica uma rota de verificação com tempos reduzidos para aprovação de alterações pós-aprovação de qualidade e rótulos de produtos, para aumentar a alavancagem das avaliações das agências de referência, minimizar a duplicação de esforços e aumentar a eficiência como parte do trabalho, que inclui a gestão eficaz do ciclo de vida de medicamentos terapêuticos registrados. Para se qualificar, as alterações propostas devem ser idênticas às aprovadas por uma das cinco agências de referência da Autoridade, com prova da aprovação e o rótulo do produto aprovado dessa agência de referência (17).

### **A4. Teste e liberação de lote**

#### **A4.1 Rede de Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos**

A rede de laboratórios oficiais de controle de medicamentos apoia as autoridades reguladoras no controle da qualidade dos medicamentos no mercado. A colaboração com a Rede Geral de Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos (GEON) (18) faz o melhor uso dos recursos, reunindo recursos e evitando a duplicação de trabalho e testes. Alguns dos principais objetivos do GEON são garantir o reconhecimento mútuo entre seus membros dos testes realizados pelos laboratórios oficiais de controle de medicamentos, coordenar as atividades entre os laboratórios oficiais de controle de medicamentos e facilitar o compartilhamento de conhecimento e trabalho.

#### **A4.2 Liberação de lote e monitoramento de qualidade de vacinas e outros produtos biológicos**

Lançada em 2017, a Rede de Laboratórios de Controle Nacional da OMS de Produtos Biológicos (WHO-NNB) (19) reúne laboratórios de controle nacionais e ARNs de países produtores e receptores de vacinas, laboratórios contratados da OMS, associações de fabricantes, escritórios regionais da OMS e outras partes interessadas, incluindo doadores. O WHO-NNB garante o uso eficaz dos recursos globais, fornecendo uma plataforma e infraestrutura para colaboração e troca de informações sobre qualidade e aspectos técnicos. Seu objetivo principal é facilitar o acesso e a disponibilidade de vacinas pré-qualificadas (e outros produtos bioterapêuticos) por meio da liberação de lotes por ARNs e laboratórios de controle nacionais membros da WHO-NNB, reduzindo assim os testes redundantes e incentivando testes mais econômicos e uma supervisão regulatória mais

eficaz.

## A5. Farmacovigilância

A troca e o compartilhamento de dados são essenciais na farmacovigilância. Mais de 100 Estados Membros compartilham dados sobre a segurança de produtos médicos no banco de dados da OMS de relatos de casos individuais de segurança, VigiBase, desenvolvido e mantido pelo Centro de Monitoramento de Uppsala (20). Os Estados-Membros utilizam esta base de dados (e, portanto, os dados uns dos outros) como uma fonte única de informação sobre farmacovigilância para confirmar e validar quaisquer sinais de eventos adversos associados a medicamentos e vacinas que observaram. No Regulamento UE n.º 1235/2010 (21), a União Europeia introduziu o conceito de autoridade supervisora da farmacovigilância, responsável por verificar, em nome da União, se o titular da autorização da introdução de um medicamento no mercado cumpre os requisitos de farmacovigilância europeus conforme a Legislação da União.

Os países da Região das Américas vêm preparando avaliações conjuntas de atualizações periódicas de segurança e planos de gestão de risco. Coordenados pela Health Canada, pares de países concluíram relatórios de avaliação para vários produtos. Os relatórios são disponibilizados em uma plataforma regional com acesso restrito aos pontos focais de farmacovigilância das ARNs.

## A6. Inspeções

Os governos e as ARNs em várias regiões têm feito acordos de reconhecimento mútuo para que possam contar com as inspeções uns dos outros, evitando a duplicação de trabalho e fazendo o melhor uso dos recursos. Estes incluem acordos entre a União Europeia (22) e Austrália, Canadá, Japão, Suíça e os EUA e acordos de reconhecimento mútuo da ASEAN (23).

O PIC/S é um acordo de cooperação informal não vinculativo entre as autoridades reguladoras no domínio das boas práticas de fabricação e distribuição de medicamentos de uso humano ou veterinário e, mais recentemente, também nas boas práticas clínicas e de boa vigilância (24). Seu objetivo é facilitar a cooperação e o trabalho em rede entre as autoridades competentes e as organizações regionais e internacionais, aumentando assim a confiança mútua nas inspeções. O PIC/S emitiu orientações sobre *O reliance* na inspeção, delineando um processo para avaliação de mesa da conformidade com boas práticas de fabricação (25). *Reliance* é um aspecto importante das avaliações administrativas de conformidade com as diretrizes e requisitos de boas práticas relevantes, conforme descrito nas orientações da OMS (26).

A OCDE opera um sistema de aceitação mútua de dados na avaliação de produtos químicos (incluindo produtos farmacêuticos), no qual os dados gerados em qualquer país membro de acordo com as diretrizes de teste da OCDE e os princípios de boas práticas de laboratório são aceitos por qualquer outro país membro para avaliação de produtos de

proteção da saúde humana e do meio ambiente (27).

## A7. Exemplos de dispositivos médicos

O *Reliance* é predominante na regulamentação de dispositivos médicos, incluindo diagnósticos *in vitro*. Por exemplo, o Programa de Auditoria Única de Dispositivos Médicos (MDSAP) (28) foi desenvolvido com o apoio do Fórum Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos (IMDRF). De acordo com este Programa, as autoridades reguladoras da Austrália, Brasil, Canadá, Japão e EUA reuniram seus recursos em um sistema robusto de supervisão por organizações de auditoria terceirizadas, que, por sua vez, auditam os sistemas de gerenciamento de qualidade dos fabricantes de dispositivos médicos. O Programa permite que uma organização de auditoria conduza uma única auditoria regulatória que atenda aos requisitos das autoridades reguladoras que participam do Programa. Os recursos agrupados são usados para estabelecer e manter a supervisão das organizações de auditoria, resultando no uso mais eficaz de recursos regulatórios limitados. Um único programa de auditoria permite às autoridades reguladoras alavancar recursos de forma eficiente e agilizar o processo regulatório sem comprometer a saúde pública e promover requisitos regulatórios mais alinhados e consistentes.

O IMDRF também emitiu orientações para o intercâmbio de informações sobre a segurança dos dispositivos médicos entre as ARN participantes (29). O sistema relata incidentes que representam uma séria ameaça à saúde pública além das fronteiras nacionais. O IMDRF fornece terminologia consistente para relatar e codificar eventos adversos para relatórios categorizados (30).

Essas atividades são apenas dois exemplos do trabalho do IMDRF na harmonização, convergência e *reliance* na área de dispositivos médicos. Outros exemplos são padrões de otimização para uso regulatório (31), princípios essenciais de segurança e desempenho de produtos médicos (32) e requisitos de competência, e treinamento e conduta de revisores regulatórios (33).

Em Cingapura, os dispositivos médicos e diagnósticos *in vitro* que foram autorizados por meio de vias específicas na Austrália, Canadá, Europa, Japão ou EUA são elegíveis para avaliação resumida. Para se qualificar, o uso pretendido proposto deve ser idêntico ao aprovado no país de referência. Normalmente, a documentação inclui prova de aprovação da autoridade reguladora de referência e documentos técnicos resumidos para satisfazer os requisitos de documentação de apoio (34). Além disso, a Austrália reconhece registros e certificações de organismos notificados regulados pelos reguladores de dispositivo médicos da Health Canada, estados membros europeus, Agência Farmacêutica de Dispositivos Médicos do Japão, Food and Drug Administration dos EUA e organizações participantes do Programa de Auditoria Única de Dispositivos Médicos (35).

## A8. Exemplos de emergências de saúde pública

A OMS desenvolveu o mecanismo de “avaliação e listagem de uso de emergência” como um procedimento baseado em risco para avaliar e listar vacinas, terapêuticas e diagnósticos *in vitro* não licenciados para uso principalmente durante emergências de saúde pública de interesse internacional, mas também em outras emergências de saúde pública, quando apropriado.

A OPAS desenvolveu orientações para ARNs e sistemas regulatórios sobre maneiras práticas de implementar *reliance* para o uso emergencial de medicamentos e outras tecnologias de saúde em uma pandemia (36).

## Referências do Apêndice 1

1. Clinical trials facilitation groups. Guidance document for sponsors for a voluntary harmonisation procedure (VHP) for the assessment of multinational clinical trial applications. Heads of Medicines Agencies; 2016 ([https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/01-About\\_HMA/Working\\_Groups/CTFG/2016\\_06\\_CTFG\\_VHP\\_guidance\\_for\\_sponsor\\_v4.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2016_06_CTFG_VHP_guidance_for_sponsor_v4.pdf), accessed 29 January 2021).
2. The African Vaccine Regulatory Forum. Brazzaville: World Health Organization Regional Office for Africa; 2020 (<https://www.afro.who.int/health-topics/immunization/avare>, accessed 29 January 2021).
3. GCP inspection guide. Joint review guideline. In: AVAREF tools. Brazzaville: World Health Organization Regional Office for Africa; 2020 (<https://www.afro.who.int/publications/avaref-tools>, accessed 29 January 2021).
4. Human regulatory. Marketing authorisation. Medicines for use outside the European Union. European Medicines Agency. Amsterdam. European Medicines Agency; 2019 (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/medicines-use-outside-european-union>, accessed 29 January 2021).
5. The Swissmedic Marketing Authorisation for Global Health Product (MAGHP) Procedure. Bern: Swissmedic; 2017 (<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/about-us/development-cooperation/marketing-authorisation-for-global-health-products.html>, accessed 29 January 2021).
6. Collaborative procedure for accelerated registration. Geneva: World Health Organization, Prequalification of Medical Products; 2020 (<https://extranet.who.int/prequal/content/collaborative-procedure-accelerated-registraton>, accessed 29 January 2021) (<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance/certification-scheme/model-certificate-of-a-pharmaceutical-product>).
7. Model certificate of a pharmaceutical product. Geneva: World Health Organization; 2020 (, accessed 29 January 2021).
8. Background & legal framework. Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia. Strasbourg: Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare; 2020 (<https://www.edqm.eu/en/certification-background-77.html>, accessed 29 January 2021).
9. Active pharmaceutical ingredients. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://extranet.who.int/pqweb/medicines/active-pharmaceutical-ingredients>, accessed 29 January 2021).
10. The ACCESS Consortium. Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration (<https://www.tga.gov.au/australia-canada-singapore-switzerland-acss-consortium>); Government of Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/international-activities/australia-canada-singapore-switzerland-consortium.html>); Health Sciences Authority (<https://www.hsa.gov.sg/international-collaboration/therapeutic-products/acss>); Swissmedic: (<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/about-us/international-collaboration/multilateral-co-operation-with-international-organisations---ini/multilateral-co-operation>

- [with-international-organisations---ini.html](#); , MHRA <https://www.gov.uk/government/news/uk-medicines-regulator-joins-up-with-australia-canada-singapore-and-switzerland-regulators>; all accessed 29 January 2021).
11. Medicines and Food Safety Unit. Arusha: East African Community; 2020 (<https://www.eac.int/health/medicines-and-food-safety-unit>, accessed 29 January 2021).
  12. Alternative/Expedited process to register medicines via the ZAZIBONA collaborative process. Gaborone: Southern African Development Community; 2015 ([http://www.rffa.co.za/wp-content/uploads/2015/10/ZaZiBoNa-Registration-Pathway\\_v01\\_09062015.pdf](http://www.rffa.co.za/wp-content/uploads/2015/10/ZaZiBoNa-Registration-Pathway_v01_09062015.pdf), accessed 29 January 2021).
  13. Regional joint assessment procedure for medicine registration and marketing authorization of medical products. Bobo Dioulasso: West African Health Organization; 2019 (<https://www.wahooas.org/web-ooas/sites/default/files/publications/1993/wa-mrh-regional-joint-medicines-assessment-procedure.pdf>, accessed 29 January 2021).
  14. ASEAN cooperation on standards and conformance to facilitate trade in the region. Jakarta: Association of Southeast Asian Nations; 2020 (<https://asean.org/asean-economic-community/sectoral-bodies-under-the-purview-of-aem/standards-and-conformance/>, accessed 29 January 2021).
  15. Patel P, McAuslane N, Liberti L. R&D briefing 71: Trends in the regulatory landscape for the approval of new medicines in Latin America. London: Centre for Innovation in Regulatory Science; 2019 (<http://docplayer.net/146295622-Trends-in-the-regulatory-landscape-for-the-approval-of-new-medicines-in-latin-america.html>, accessed 29 January 2021).
  16. Medicinal products. EudraLex - EU legislation. EudraBook V1 - May 2015 / EudraLex V30 - January 2015. Brussels: European Commission; 2020 (<https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/>, accessed 29 January 2021).
  17. Therapeutic products guidance. Guidance on therapeutic product registration in Singapore (TPB-GN-005-005). Chapter H. Minor variation (MIV) application submission. Singapore: Health Sciences Authority; 2019 ([https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/hprg/therapeutic-products/guidance-documents/guidance-on-therapeutic-product-registration-in-singapore\\_jan2019.pdf](https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/hprg/therapeutic-products/guidance-documents/guidance-on-therapeutic-product-registration-in-singapore_jan2019.pdf), accessed 29 January 2021).
  18. General European OMCL Network (GEON). Strasbourg: Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare; 2020 (<https://www.edqm.eu/en/general-european-omcl-network-geon>, accessed 29 January 2021).
  19. WHO-National Control Laboratory Network for Biologicals (WHO-NNB). Geneva: World Health Organization; 2016 ([https://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/who\\_nnb/en/](https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/who_nnb/en/), accessed 29 January 2021).
  20. VigiBase. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2020 (<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>, accessed 29 January 2021).
  21. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products. Off J Eur Union. 2010;L348/1 (<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>, accessed 29 January 2021).
  22. Mutual recognition agreements (MRA). Amsterdam: European Medicines Agency; 2020 (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra>, accessed 29 January 2021).
  23. ASEAN mutual recognition arrangements. Jakarta: Association of Southeast Asian Nations (<http://investasean.asean.org/index.php/page/view/asean-free-trade-area-agreements/view/757/newsid/868/asean-mutual-recognition-arrangements.html>, accessed 29 January 2021).
  24. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (<https://picscheme.org/en/picscheme>, accessed 29 January 2021).

25. Guidance on GMP Inspection Reliance. PIC/S; 2018 (<https://picscheme.org/docview/2475>, accessed 29 January 2021).
26. Guidance on good practices for desk assessment for compliance with good manufacturing practices, good laboratory practices and good clinical practices for marketing authorization of medical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-second report (WHO Technical Report Series, No. 1010). Geneva: World Health Organization; 2018: Annex 9 ([https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/\\_current-projects/trs1010-annex9--desk-assessment.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/_current-projects/trs1010-annex9--desk-assessment.pdf) 29 January 2021).
27. Mutual acceptance of data (MAD). Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2020 (<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/mutualacceptanceofdatamad.htm>, accessed 29 January 2021).
28. Medical device single audit program (MDSAP). Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2020 (<https://www.fda.gov/medical-devices/cdrh-international-programs/medical-device-single-audit-program-mdsap>, accessed 29 January 2021).
29. Medical devices: post-market surveillance: national competent authority report exchange criteria and report form. Singapore: International Medical Device Regulators Forum; 2017 (<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170921-pms-ncar-n14-r2.pdf>, accessed 29 January 2021).
30. IMDRF Adverse Event Terminologies Working Group. IMDRF terminologies for categorized adverse event reporting (AER): terms, terminology structure and codes. Singapore: International Medical Device Regulators Forum; 2020 (<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-200318-ae-terminologies-n43.pdf>, accessed 29 January 2021).
31. IMDRF Standards Working Group. Optimizing standards for regulatory use. Singapore: International Medical Device Regulators Forum; 2018 (<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-181105-optimizing-standards-n51.pdf>, accessed 29 January 2021).
32. IMDRF Good Regulatory Review Practices Group. Essential principles of safety and performance of medical devices and IVD medical devices. Singapore: International Medical Device Regulators Forum; 2018 (<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-181031-grpp-essential-principles-n47.pdf>, accessed 29 January 2021).
33. IMDRF Good Regulatory Review Practices Group. Competence, training, and conduct requirements for regulatory reviewers. Singapore: International Medical Device Regulators Forum; 2017 (<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170316-competence-conduct-reviewers.pdf>, accessed 29 January 2021).
34. Overseas reference regulatory agencies. Registration overview of medical devices. Singapore: Health Sciences Authority; 2019 (<https://www.hsa.gov.sg/medical-devices/registration/overview#toggle=togglepanel-overseas-reference-regulatory-agencies>, accessed 29 January 2021).
35. Comparable overseas regulators for medical device applications. Canberra: Therapeutic Goods Administration, Department of Health; 2019 (<https://www.tga.gov.au/comparable-overseas-regulators-medical-device-applications>, accessed 29 January 2021).
36. Reliance for emergency use authorization of medicines and other health technologies in a pandemic (e.g. COVID-19). Washington DC: Pan American Health Organization; 2020 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52027>, accessed 29 January 2021).