

| Consulta Guía de consideraciones regulatorias para el registro de especialidades farmacéuticas en asociaciones a dosis fijas" |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indique la sección del texto/contenido que tiene opinión u observación                                                        | Indique el número de línea o líneas correspondiente a su observación u opinión | Indique la observación o sugerencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Señale su justificación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Respuesta                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Respecto al punto I.- Introducción                                                                                            |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| I.- Introducción                                                                                                              | 23                                                                             | Queremos confirmar que esto será publicado como una Guía o Norma Técnica, y que no es una modificación del Decreto DS 3/2010.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Para confirmar de qué forma será publicado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Será publicado mediante resolución de ISP                                                                                                                                                                                                                                            |
| Respecto al punto II.- Normativa Nacional                                                                                     |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| II.- Normativa Nacional                                                                                                       | 53                                                                             | Establecer condiciones más claras para que el registro de una nueva ADF provenientes de activos ya registrados previamente en el país, pueda aplicarse el procedimiento de registro acelerado (artículo 54") para productos ya registrados previamente en otras agencias de alta vigilancia OPS Nivel IV                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Homologar aprobaciones entre agencias de alta vigilancia y agilizar procesos de registro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | No tiene relación con esa materia. La guía se refiere solo al respaldo para el registro de una ADF. Lo señalado es materia reglamentaria que no cambia con esta guía.                                                                                                                |
| II.- Normativa Nacional                                                                                                       | 75                                                                             | Qué sucede en el caso de Especialidades Farmacéuticas tipo ADF que cuentan con Precalificación de la OMS? Se eximen de todas o algunas de estas exigencias?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Es necesario tener explícita la situación de las especialidades farmaéuticas que cuentan con pre-calificación de la OMS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | No tiene relación con esa materia. La guía se refiere solo al respaldo para el registro de una ADF. Lo señalado es materia de otras normativas que no cambia con esta guía.                                                                                                          |
| II.- Normativa Nacional                                                                                                       | 62 y 63                                                                        | La definición de producto farmacéutico constituido por una asociación a dosis fija debe estar contenido en la Normativa / decreto con fuerza de Ley y no solo en una nota técnica que solo posee carácter legal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | La definición de producto farmacéutico constituido por una asociación a dosis fija debe estar contenido en la Normativa / decreto con fuerza de Ley y no solo en una nota técnica que solo posee carácter legal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | La definición ya está contenida en el DS 3 2010. Esta guía que será aprobada por un instrumento legal : RESOLUCIÓN, especifica algunos puntos acerca de los requisitos o respaldo científico para su registro                                                                        |
| II.- Normativa Nacional                                                                                                       | 207-208-209-210-2011                                                           | se indica lo siguiente: "Además, para identificar los productos de combinación se le debe asignar al momento de emitir la resolución de registro, la clasificación de los números de registro, incorporando la letra E asignada a este tipo de productos, junto al número de registro sanitario, de acuerdo con procedimientos emitidos por la institución"                                                                                                                                                                                                                                        | La diferenciación de un producto en combinación con una letra "E" en el registro sanitario no se justifica, ya que es un producto farmacéutico debe mantenerse la letra F-.<br>La incorporación de una letra diferente a la mencionada en el DS N°3 es un cambio reglamentario que requiere decreto con fuerza de ley.                                                                                                                                                                                                                                                | La clasificación con letras de los productos farmacéuticos, es materia de organización / procedimientos internos de ISP. No es materia reglamentaria. Es una diferenciación de tipos de productos (biológico, fitofármaco, homeopático, entre otros)                                 |
| Respecto al punto III.- Requisitos regulatorios para el registro de una ADF                                                   |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Inicio del título                                                                                                             | 217                                                                            | Qué sucede en el caso de Especialidades Farmacéuticas tipo ADF que cuentan con Precalificación de la OMS? Se eximen de todas o algunas de estas exigencias?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Es necesario tener explícita la situación de las especialidades farmaéuticas que cuentan con pre-calificación de la OMS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | idem anterior                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Inicio del título                                                                                                             | 224                                                                            | •Aplica si la ADF contempla una asociación que no existía antes?<br>•Aplica si la ADF contempla una asociación que incorpora un nuevo principio activo?<br>•Aplica si la ADF contempla una asociación que ya existe, pero en una potencia nueva?<br>•Aplica para ADF que ya existen y cuentan con registro sanitario en Chile? (Ej Glibenclamida + Metformina)<br>•Aplica para todos los casos anteriores?                                                                                                                                                                                         | El borrador no deja claro el alcance de estas consideraciones / exigencias.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | La guía aplica a todas las ADF que se someterán a registro, y de acuerdo a DS 3 /2010, deben contar con registro previo por separado ante ISP en principio activo, indicación terapéutica, potencia. (puede incorporar un nuevo p.a. solo en casos como AC. CLAVULANICO, SULBACTAM). |
| Calidad                                                                                                                       | 101-102-103                                                                    | No hay claridad de cuáles serían los antecedentes para sustentar la letra d) del DS N°3 o de esta NT que se indican en el párrafo 92 y 93<br>Se solicita/sugiere que las exigencias para cada caso o tipo de ADF se resuman en una tabla, como por ejemplo (como en Guía Técnica G-Moval 01), ejemplos:<br><br>Tabla 1. ADF de 2 nuevos principios activos<br>Documentos Requeridos Nota Explicatoria.( donde se explique requerimiento)<br>1.-XXXXXX<br>2.-XXXX<br><br>Tabla 2. ADF Similar<br>Documentos Requeridos Nota Explicatoria.<br>1.-XXXXXX<br>2.-XXX                                    | sugerimos clarificar que tipos de antecedentes , así evitar interpretaciones o diferencias de criterios al momento de evaluar el registro sanitario                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Corresponde a información científica. Sin embargo, se elimina párrafo por confuso ( líneas 101 a 104)                                                                                                                                                                                |
| Calidad                                                                                                                       | 235-387                                                                        | •Aplica si la ADF contempla una asociación que no existía antes?<br>•Aplica si la ADF contempla una asociación que incorpora un nuevo principio activo?<br>•Aplica si la ADF contempla una asociación que ya existe, pero en una potencia nueva?<br>•Aplica para ADF que ya existen y cuentan con registro sanitario en Chile? (Ej Glibenclamida + Metformina)<br>•Aplica para todos los casos anteriores?                                                                                                                                                                                         | Para que se entienda claramente, qué es lo que se exige para cada caso. El borrador no está claro.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | No es necesario. Dependerá de la asociación.                                                                                                                                                                                                                                         |
| Calidad                                                                                                                       | 240                                                                            | la guía indica: Los criterios de aceptación para impurezas de ADF deben expresarse con referencia al medicamento de comparación (no con respecto al contenido total de principios activos). Si una impureza es consecuencia de la reacción entre dos principios activos sus límites aceptables deben expresarse en términos de aquel principio activo que representa el peor caso                                                                                                                                                                                                                  | No nos queda claro en el borrador.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Aplica a toda ADF aunque puede ser información más reducida para ADF SIMILARES                                                                                                                                                                                                       |
| Calidad                                                                                                                       | 256-257-258-259                                                                | parrafos indica; Pueden ser necesarias especificaciones adicionales cuando no son cubiertas por las farmacopeas oficiales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Los criterios de aceptación para impurezas deben expresarse de acuerdo a monografías solo en la eventualidad que no estén detalladas en esta bibliografía deben asimilarse al producto de referencia.<br><br>Sugerimos cambiar "medicamento de comparación" por "medicamento referente" o bien cambiar por cada uno de los medicamentos monodrogas registrados. Se debe aclarar a que se refiere con "peor caso" (párrafo 259-260 donde comenta criterios de impurezas cuando estas nacen de la combinación o reacción de los principios activos que componen el ADF. | SE ACOGE                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Calidad                                                                                                                       | 264-265                                                                        | En el párrafo 273-275 , se indica que; " Al demostrar que dos productos conducen a los mismos perfiles de concentración plasmática versus tiempo, los datos de seguridad y eficacia de uno de los productos pueden extrapolarse al otro. Se debe aclarar este párrafo. Es interpretativo cuando habla de dos productos se refiere a dos productos ADF o un referente v/s producto ¿?                                                                                                                                                                                                               | Las especificaciones deben estar alineadas a la Guía de especificaciones de PT y o monografías compendiales y no dejarlo a criterio del evaluador si requiere alguna adicional.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SE ACOGE OBS. Peor caso, aquel que derive en mayor número de impurezas. De acuerdo con eliminar                                                                                                                                                                                      |
| Calidad                                                                                                                       | 273-275,                                                                       | En el párrafo 277-278 , se indica que; "Los datos de seguridad y eficacia de las formas farmacéuticas monodroga administradas concomitantemente puede extrapolarse a una ADF, en tanto se realicen los estudios de bioequivalencia y se cumpla con todas las demás exigencias". (pag.11).<br>La extrapolación debe ser evidencia con estudios clínicos del ADF. No puede existir una extrapolación por el simple hecho de conocer el comportamiento de los APIs por separado.<br>La combinación podría tener otro comportamiento de seguridad y eficacia y aquello debe evidenciarse clínicamente. | Se debe aclarar a que se refiere con "peor caso" (párrafo 259-260 ) donde comenta criterios de impurezas cuando estas nacen de la combinación o reacción de los principios activos que componen el ADF.<br><br>Las especificaciones deben estar alineadas a la Guía de especificaciones de PT y o monografías compendiales y no dejarlo a criterio del evaluador si requiere alguna adicional.                                                                                                                                                                        | La exigencia aplica a dos ADF, uno test y otro de referencia, o a un producto monodroga que integrará una ADF. Se encuentra detallado más adelante.                                                                                                                                  |
| Calidad                                                                                                                       | 277-278                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | IDEM FILA ANTERIOR                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                               |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Calidad                                       | 280-282 | <p>En el párrafo 280-282 , se indica que; “Los estudios de BE son requeridos para todas las ADF a registrar si hay diferencias entre la formulación y/o el método de fabricación del producto a ser registrado, del que fue usado en ensayos clínicos. (pag.11).</p> <p>No estamos de acuerdo a que los datos de seguridad y eficacia de las FF monodrogas pueden extrapolarse, se debe realizar estudios clinicos comparativos de la asociación para asegurar que la combinación no altera la eficacia y seguridad de los productos en forma separada. La BE debe demostrarse en todos los ADF si las APIs lo requieren o bien si no se posee estudios clínicos con el referente. No solo los estudios de BE deben ser requeridos para aquellas formulaciones diferentes o donde el método de manufactura sea distinto.</p> | <p>Se debe aclarar a que se refiere con “peor caso” (párrafo 259-260 )donde comenta criterios de impurezas cuando estas nacen de la combinación o reacción de los principios activos que componen el ADF.</p> <p>Las especificaciones deben estar alineadas a la Guía de especificaciones de PT y o monografías compendiales y no dejarlo a criterio del evaluador si requiere alguna adicional.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Ya se cuenta con información de eficacia y seguridad de las monodrogas. No se requieren nuevos estudios de estos aspectos, solo de los beneficios de la asociación, mejoras, ventajas, etc. La ADF debe presentar estudios de EQT para respaldar la ADF.</p> |
| Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) | 280-282 | <p>Eliminar o modificar:<br/>Los estudios de BE son requeridos para todas las ADF a registrar si hay diferencias entre la formulación y/o el método de fabricación del producto a ser registrado, del que fue usado en ensayos clínicos.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Dado que la norma técnica 136 (“norma que determina los principios activos contenidos en los productos farmacéuticos que deben demostrar su equivalencia terapéutica, así como la lista de productos farmacéuticos que sirven como referencia para dichos productos”) establece que es la autoridad la que determina los principios activos y sus referentes para demostrar equivalencia terapéutica, lo establecido en el párrafo identificado por sí mismo, excede los lineamientos de la norma técnica antes mencionada, al establecer el requerimiento de bioequivalencia en base a la diferencia que pueda presentar la fórmula y método de fabricación con el referente.</p> | <p>Las exigencias son para principios activos, sean monodrogas o ADF</p>                                                                                                                                                                                        |
| Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) | 240     | <p>El documento incluye Estudios de desarrollo (o pre formulación) (pag 9-10) los cuales detallan los ensayos que deben incluir este tipo de registros.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Los ensayos para avalar la calidad están definidos en la guía de especificaciones de un PT . No deben detallarse este documento se sugiere hacer referencia a la guía de especificaciones de PT.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>La información se incluye para orientar, y está alineada.</p>                                                                                                                                                                                                |
| Eficacia Clínica y Seguridad                  | 318     | <p>Que para una "nueva" ADF cuyos activos presenten una amplia experiencia clínica demostrable, se respaldo suficiente para no ser solicitado nuevos estudios clínicos para la asociación, considerando además que debe presentarse estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia entre la nueva ADF y sus comparadores como monodroga.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Permitir de manera más explícita la presentación de estudios clínicos de las monodrogas que constituyen el ADF de manera de establecer puentes que permitan demostrar que la nueva ADF es segura y eficaz. Lógicamente demostrando previamente los aspectos de calidad del producto y estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia que demuestren un comportamiento similar con las monodrogas por separado</p>                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>De acuerdo, la materia se encuentra considerada en la guía.</p>                                                                                                                                                                                              |
| Eficacia Clínica y Seguridad                  | 331     | <p>Los principios activos en una ADF deben estar destinados a aliviar iguales o diferentes síntomas de una enfermedad, que se presenten simultáneamente.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Una ADF puede utilizarse para aliviar el mismo síntoma de una enfermedad y va a depender de los activos que forman parte de la forma farmacéutica. Por ejemplo (Paracetamol - tramadol) ambos alivian el dolor.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>de acuerdo, materia considerar en la guía.</p>                                                                                                                                                                                                               |
| Otras Observaciones                           |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                               | 320     | <p>En el caso de un registro ordinario (no hay precedentes de registro para esta ADF en Chile), que no contemple el uso de un principio activo nuevo. ¿Se requieren antecedentes de seguridad y eficacia?</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>No esta clara la diferencia entre registro ordinario vs introducción de principio activo nuevo. Es posible intentar registro para una ADF nueva en Chile pero que consista en monodrogas ya establecidas (no nuevas)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>DS 3 2010 señala que los pa deben contar con registro previo por lo que no se puede incorporar un pa nuevo</p>                                                                                                                                               |
|                                               | 256-257 | <p>Los criterios de aceptación para impurezas de ADF deben expresarse con referencia a una farmacopea (capítulos generales) o lineamientos internacionales de índole público.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>No se cuenta con las especificaciones de los medicamentos referentes o comparador, ya que es información confidencial.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Se modifica redacción de la guía.</p>                                                                                                                                                                                                                        |
|                                               | 269-271 | <p>En el párrafo 269-271 , se indica que; “Los resultados de los estudios de bioequivalencia vinculan a dos equivalentes o alternativas farmacéuticas si los datos de la seguridad y eficacia se hayan disponibles para una de las ADF, pero no existen para la otra.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Se debe aclarar este párrafo ya que se interpreta que la bioequivalencia del ADF es posible obtener con los resultados de BE de uno de los APIs de la ADF.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>así es lo que se señala en la guía.</p>                                                                                                                                                                                                                      |