



Instituto de  
Salud Pública  
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

# ANTECEDENTES CIENTÍFICOS NECESARIOS PARA EVALUAR PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

14 de octubre de 2014




# Introducción

**Ensayo preclínico:** Las nuevas entidades químicas se prueban desde el punto de vista biológico, comprobando su efecto en diversos modelos experimentales, incluyendo el uso de cultivos celulares, órganos aislados o ensayos en animales de experimentación entre otros.

Estas pruebas biológicas son los primeros ensayos para comprobar tanto la eficacia como la seguridad de un nuevo fármaco y pueden llegar a determinar que no se continúe con el estudio del mismo.

Las pruebas de eficacia no solo implican la observación del efecto propiamente dicho, sino de un estudio farmacocinético y farmacodinámico tan completo como sea posible.


Las pruebas de seguridad en esta fase deben implicar la determinación global de la toxicidad (aguda, subaguda y crónica), los posibles efectos sobre el aparato reproductivo y la posibilidad de mutagénesis y/o carcinogénesis. En estas pruebas se usan dosis elevadas, lo que favorece limitar el número de animales utilizados así como la posible detección de respuestas tóxicas de baja frecuencia.



**Ensayo clínico:** Un ensayo clínico es una evaluación experimental de un producto que, en su aplicación en seres humanos, pretende valorar su eficacia y seguridad.

A su vez, estos se pueden dividir en 4 etapas:


**Fase I:** Representa la primera administración en humanos, generalmente en pequeño número, que rara vez es mayor de 100. Para esta fase, la administración se realiza generalmente en adultos jóvenes sanos, con el fin de detectar posibles signos incipientes de toxicidad, lo que permitiría determinar luego el rango seguro de dosificación. Los aspectos farmacocinéticos se suelen medir también.

- 
- **Fase II:** Si la comprobación preliminar de seguridad en la fase I ha sido satisfactoria, se pasa a esta fase, la cual involucra la administración del fármaco a individuos que presentan la enfermedad para la que se ha concebido su empleo. Este grupo de pacientes debe ser relativamente homogéneo en sus características basales (presentar solo la enfermedad en cuestión) y no se suelen incluir más de 100 a 200 individuos. Se dividen en dos grupos, donde se comparan entre sí, el primer grupo (grupo control) usa los mejores medicamentos disponibles para el tratamiento de la enfermedad implicada y si tales fármacos no existen, la comparación sería con un grupo placebo, y el segundo con los fármacos en estudio. La finalidad de la fase II es la de establecer mediciones preliminares de la relación eficacia terapéutica/toxicidad (ventana terapéutica), así como establecer la dosis óptima o sus límites de variación en la condición a tratar.



- **Fase III:** Si se obtiene razonable evidencia de las fases I y II, comienzan los estudios de fase III, que pueden involucrar múltiples médicos tratando cientos o incluso miles de pacientes. Aparte de verificar la eficacia del medicamento, se busca determinar manifestaciones de toxicidad previamente no detectadas. En esta fase se obtiene una mejor perspectiva de la relación entre seguridad y eficacia, variables que han de cuantificarse en el contexto del desorden que se pretenda tratar.
- **Fase IV:** También conocidos como estudios de farmacovigilancia consisten en el seguimiento del fármaco después de que ha sido comercializado. Se busca básicamente la detección de toxicidad previamente insospechada, así como de la evaluación de la eficacia a largo plazo. En la fase IV se pueden detectar reacciones adversas raras, mientras que en las fases previas es excepcional el descubrimiento de aquellas con frecuencia menor a 1/1000. En esta fase también se pueden valorar aspectos nuevos o desconocidos del fármaco que no se hayan probado en las fases anteriores, de tal forma que es posible encontrar aplicaciones potenciales no previstas inicialmente.





En cuanto a los requisitos de seguridad y eficacia, el D.S. N° 3/2010 del Ministerio de Salud, establece lo siguiente:

**Artículo 36°.-** Toda solicitud de registro sanitario deberá incluir antecedentes de seguridad y eficacia, para lo cual se deberá acompañar la información científica referida a:

1. Estudios de desarrollo del producto farmacéutico, que incluyan estudios químicos, farmacéuticos y biológicos, según corresponda, de la fórmula propuesta y su justificación.
2. Estudios preclínicos, tales como aquellos estudios que se realizan "*in vitro*" y/o en animales de experimentación, diseñados generalmente con la finalidad de obtener información necesaria para decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos, sin exponerlos a riesgos injustificados.




3. Estudios farmacológicos selectivos en animales.

4. Estudios toxicológicos en animales, que corresponderán a los ensayos de toxicidad aguda y crónica, teratogenicidad, embriotoxicidad, fertilidad, mutagénesis y, en su caso, carcinogénesis y, en general, aquellos que sean necesarios para una correcta evaluación de la seguridad y tolerancia de un producto farmacéutico.

5. Estudios clínicos fases I, II y III, que avalen la seguridad y eficacia del producto que se pretende registrar. Se podrán presentar estudios clínicos de productos que no correspondan a la fórmula que se pretenda registrar, siempre que se haya acreditado su equivalencia farmacéutica y terapéutica, mediante los respectivos estudios.

6. Estudios farmacocinéticos, cuando corresponda.



7. Estudios para demostrar biodisponibilidad o equivalencia terapéutica del producto farmacéutico que se pretenda registrar, en el caso de los productos cuyos principios activos estén sujetos a dicha exigencia.

8. Informe químico, farmacéutico y biológico, que incluya pruebas analíticas, químicas, físico-químicas, biológicas o microbiológicas y que permitan concluir si el producto que se pretende registrar se encuentra conforme con la composición declarada, presenta la adecuada calidad, los métodos de control propuestos se ajustan al estado de los conocimientos científicos, la formulación y forma farmacéutica están adecuados a los fines propuestos y el envase es idóneo para la correcta conservación.

9. Informe toxicológico y farmacológico, que incluya pruebas o ensayos preclínicos que permitan reportar cuál es la toxicidad del producto y cuáles son sus propiedades farmacológicas comprobadas.



10. Informe clínico elaborado por experto externo: El informe deberá evaluar los estudios aportados por el solicitante, en cuanto éstos puedan avalar que el producto demuestra una adecuada tolerancia, que la posología recomendada es correcta, así como las eventuales contraindicaciones y efectos secundarios.





# REQUISITOS GENERALES DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA SEGÚN PRODUCTO NUEVO:

Para los productos innovadores se solicitarán ensayos preclínicos y ensayos clínicos fase I, II y III (IV si dispone de él).

Si el producto corresponde a la letra b) del artículo 53° se solicitará la misma información antes mencionada.

Si se solicita una nueva utilidad terapéutica, esquema posológico, nueva vía de administración o grupo etario, debe presentar ensayos fase II y III.

Si se trata de una nueva concentración: Ensayos fase II y III.



Nuevas sales o ésteres: ensayos farmacocinéticos y/o ensayos clínicos fase II y III.

Forma farmacéutica que modifique la liberación de principios activos: ensayos farmacocinéticos y/o ensayos clínicos fase II y III.

Para combinaciones a dosis fijas de principio activos previamente registrados o productos de combinación, deberán cumplir con el artículo 37° y 39° del D.S. N° 3/2010 de Minsal, respectivamente.

## Requisitos de información para combinaciones a dosis fija o productos de combinación:

- Cada componente activo/especialidad deberá contribuir al efecto terapéutico del producto y la asociación deberá contribuir a mejorar la adherencia del paciente al tratamiento;
- La dosis de cada componente/especialidad, así como la frecuencia de administración y duración del tratamiento, deberá conferir seguridad y eficacia a la asociación, evitándose el peligro de potenciar reacciones adversas;
- Deberá haber compatibilidad entre sus ingredientes, incluyendo los excipientes que se utilicen en el conjunto, desde el punto de vista químico, farmacológico, farmacocinético y biofarmacéutico, *in vitro* e *in vivo*, según corresponda;

- Los efectos secundarios, colaterales o tóxicos deberán ser de igual o menor intensidad que los que puedan presentar normalmente cada uno de los componentes activos/especialidades aislados.





## **Requisitos para productos biológicos:**

En general ensayos preclínicos, clínicos y de inmunogenicidad, cuando corresponda.



## Otros aspectos:

Los ensayos de equivalencia terapéutica y farmacéutica se solicitan cuando un interesado presenta un producto, pero los ensayos preclínicos o clínicos no han sido realizados por el interesado.




# PROTECCIÓN DE DATOS DE NATURALEZA NO DIVULGADOS

Este tema está regulado a través del D.S. N° 107/2008 del Ministerio de Salud.

Algunos aspectos importantes son:

**Datos de Prueba u otros de naturaleza no divulgada:** Aquellos antecedentes relativos a la seguridad y eficacia de un producto farmacéutico que utilice una nueva entidad química, considerándose como tales los estudios completos, con información suficientemente desarrollada sobre la base de pruebas clínicas y preclínicas.






**Nueva Entidad Química:** Es aquel principio activo o sustancia dotada de uno o más efectos farmacológicos, cualquiera sea su forma, expresión o disposición, incluyendo sus sales y complejos que, al momento de la solicitud de registro en el Instituto de Salud Pública, se encuentra en alguna de estas dos situaciones:

- No ha sido incluida previamente en registros sanitarios otorgados por el Instituto de Salud Pública, o
- No ha sido comercializada en el territorio nacional antes de la solicitud de registro sanitario.

## Casos en los cuales no es posible otorgar o continuar la protección:

- El titular de los datos de prueba que gozan de la protección establecida en el artículo 89° de la ley N° 19.039, haya incurrido en conductas o prácticas declaradas contrarias a la libre competencia en relación directa con la utilización o explotación de esa información, según decisión firme o ejecutoriada del Tribunal.
- Por razones de salud pública, seguridad nacional, uso público no comercial, emergencia nacional u otras circunstancias de extrema urgencia establecidas en un decreto supremo del Ministerio de Salud, que justifique poner término a la protección.

- 
- El producto farmacéutico sea objeto de una licencia obligatoria, conforme a lo establecido en la ley N° 19.039.
  - El producto farmacéutico no se haya comercializado en el territorio nacional al cabo de doce meses, contados desde el registro sanitario concedido en el país.
  - La solicitud de registro del producto farmacéutico sea presentada en Chile con posterioridad a doce meses de obtenido el primer registro o autorización sanitarios en el extranjero.

## Algo muy importante.....:

El artículo 210° del Código Penal, señala que: “El que ante autoridad o sus agentes perjurare o diere falso testimonio en materia que no sea contenciosa, sufrirá penas de presidio menor en sus grados mínimo a medio y multa de seis a diez unidades tributaria mensuales”

Muchas gracias



**Instituto de  
Salud Pública**  
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile