

**APRUEBA “GUÍA TÉCNICA DE CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN Y PROPUESTA DE PRODUCTOS DE REFERENCIA PARA ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA”.**

RESOLUCIÓN EXENTA N° RM /

SANTIAGO, 01645 05.04.2023

**VISTOS:** estos antecedentes; el Oficio Ordinario B35/N°6042 de fecha 30 de diciembre de 2022, de la Subsecretaría de Salud Pública; el memorando A1/N°4 de fecha 06 de enero de 2023, de la Jefa (S) de Asesoría Jurídica; la providencia interna N° 1829, de fecha 26 de diciembre de 2022, del Director (S) del Instituto; el memorando N° 970, de fecha 20 de diciembre de 2022, del Jefe (S) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, y

**CONSIDERANDO:**

**PRIMERO:** Que, conforme dispone el inciso primero del artículo 96 del Código Sanitario, *“el Instituto de Salud Pública de Chile será la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos de/área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en este Código y sus reglamentos”.*

**SEGUNDO:** Que, en ese orden de ideas, el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, Decreto Supremo N° 3, de 2010, en el artículo 221º indica que *“el Ministerio de Salud, mediante decreto, aprobará la norma técnica que determine los productos que requieren demostrar su equivalencia terapéutica, estableciendo las listas de los principios activos y de los productos farmacéuticos que servirán de referencia de los mismos, cuando corresponda; lo que podrá hacer a proposición del Instituto”.*

**TERCERO:** Que, de este modo, el objetivo primordial del presente acto es establecer y dar a conocer la metodología y criterios técnicos a ser aplicados en la selección de productos farmacéuticos de referencia que se proponen al Ministerio de Salud, para ser nombrados como referentes para la demostración de equivalencia terapéutica.

**CUARTO:** Que, se agrega al objetivo primordial dar cumplimiento al artículo 17 letra h) de la ley 19.880 que dispone: *“Derechos de las personas. Las personas en sus relaciones con la Administración, tienen derecho a: h) Obtener información acerca de los requisitos jurídicos o técnicos que las disposiciones vigentes impongan a los proyectos, actuaciones o solicitudes que se propongan realizar”.*

**QUINTO:** Que, a fin de lograr los objetivos expuestos en las consideraciones que anteceden, se hace necesaria la aprobación de la “Guía

Técnica de Criterios para la Selección y Propuesta de Productos de Referencia para Estudios De Bioequivalencia”, y

**TENIENDO PRESENTE:** lo dispuesto en: la Ley N° 18.575, Orgánica Constitucional de Bases Generales de la Administración del Estado, en la Ley N° 19.880, que establece bases de los procedimientos administrativos que rigen los actos de los órganos de la Administración del Estado, en los artículos 59 letra b), 60 y 61 letra del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2763 y de las Leyes N° 18.933 y N° 18.469, del Ministerio de Salud en el Libro IV del Código Sanitario, en los artículos 8 y 10 letra a) del Decreto Supremo N° 1222, de 1996, del Ministerio de Salud; en el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, en la Resolución Exenta N° 7 de 2019, de la Contraloría General de la República; y las facultades que me confiere el Decreto N°3, de 2023, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente;

## **RESOLUCIÓN**

**1° APRUÉBASE** la “Guía Técnica de Metodología y Criterios para la Selección y Propuesta de Productos de Referencia para Estudios De Bioequivalencia”, cuyo íntegro tenor es el siguiente:

### **“GUÍA TÉCNICA DE METODOLOGÍA Y CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN Y PROPUESTA DE PRODUCTOS DE REFERENCIA PARA ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA**

#### **1. Contexto y objetivos de la Guía**

El Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, Decreto N°3/2010 en su artículo 221, dispone que *"el Ministerio de Salud, mediante decreto, aprobará la norma técnica que determine los productos que requieren demostrar su equivalencia terapéutica, estableciendo las listas de los principios activos y de los productos farmacéuticos que servirán de referencia de los mismos, cuando corresponda; lo que podrá hacerse a proposición del Instituto"*.

El producto de referencia es aquel cuyas características lo hacen idóneo para que se emplee como estándar en la evaluación comparativa de la biodisponibilidad respecto de un producto que desea certificarse como producto equivalente terapéutico.

Idealmente el producto de referencia seleccionado debe contar con un expediente completo de investigación y desarrollo, y haber demostrado su eficacia y seguridad a través de todas las etapas en el desarrollo de un producto farmacéutico (conocido como innovador del mercado).

Sin embargo, es posible que estos productos no siempre sean fáciles de obtener o que ya no estén disponibles en el mercado. Por esta razón, entre otras, pueden existir diferencias significativas entre los productos de comparación utilizados en diferentes países y resulta necesario establecer una metodología estandarizada para seleccionar e incorporar al listado los productos que servirán de referencia, de acuerdo características y consideraciones basadas en criterios y metodología de directrices u orientaciones entregadas por la Organización Mundial de la Salud en su informe técnico, serie No. 992, 2015. Anexo 8 (1), regulaciones de agencias de

alta vigilancia nacional y la experiencia compartida con estas agencias, que permita al producto seleccionado, ser utilizado como producto comparador oficial para la ejecución de estudio de bioequivalencia/bioexención.

La presente guía tiene como objetivo establecer y dar a conocer a los evaluadores técnicos y al sector regulado los criterios técnicos a ser aplicados en la selección de los productos farmacéuticos para ser propuestos al Ministerio de Salud como referentes oficiales para la demostración de equivalencia terapéutica.

## **2. Terminología**

**2.1. Producto equivalente terapéutico (EQT):** Producto farmacéutico que ha demostrado mediante estudios apropiados que sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos al producto de referencia.

**2.2. Producto de referencia o comparador:** Producto farmacéutico decretado por la autoridad sanitaria Ministerio de Salud (Minsal), a propuesta del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), contra el cual se deberá demostrar que es equivalente terapéutico (EQT). Este puede corresponder al producto innovador o a un producto comparador que mantiene su condición de EQT.

**2.3. Producto innovador:** Corresponde al producto farmacéutico, que ha demostrado su eficacia y seguridad a través de un expediente completo, pudiendo este encontrarse registrado o no en el país.

**2.4. Listado de productos de referencia:** Documento que tiene como finalidad ordenar los productos de referencia establecidos por la autoridad. Debe ser actualizado de manera única, según sea requerido, evitando la búsqueda en múltiples documentos. Este listado estará conformado tanto por productos referentes de principios activos/asociaciones que se encuentran actualmente en exigencia de demostrar EQT, como por aquellos productos contra los cuales se han evaluado voluntariamente productos EQT siendo necesario reconocerlos, igualmente, como referentes.

## **3. Desarrollo**

### **3.1. Metodología de Evaluación y selección de productos de referencia a ser propuestos**

El Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, a través del Subdepartamento de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Bioequivalentes es el encargado de la búsqueda y sustentación técnica de productos de referencia para ser propuestos al Ministerio de Salud, y para este objetivo seguirá la siguiente metodología:

**3.1.1.** Se iniciará la búsqueda sistemática del producto de referencia para el principio activo y la forma de liberación de acuerdo al siguiente orden:

a) En el caso, en donde el producto innovador tenga un registro vigente y se encuentre disponible en el país, se seleccionará a este para ser propuesto como el producto de referencia para la realización de estudios de biodisponibilidad comparativa (bioequivalencia) o bioexención.

b) En el caso que el producto innovador no se encuentre registrado en Chile o si estando registrado se encuentra suspendido y/o no disponible, se seleccionará como referente a un producto farmacéutico que haya demostrado ser EQT en el país, sin que pierda su condición de EQT y sin que el producto innovador pierda su condición de referente si volviera a estar disponible, para lo cual se aplicarán los siguientes criterios de selección en el orden que a continuación se mencionan:

- I. Lugar de fabricación: Se preferirá al producto EQT vigente y disponible en el país, de fabricación nacional por sobre productos EQT vigentes disponibles de fabricación extranjera.
- II. Haber demostrado EQT bajo el programa de precalificación de la OMS.
- III. Estudio con el que se demostró la EQT: Se evaluarán los estudios aplicando los siguientes sub-criterios en el orden que se indican:
  - i. Haber demostrado EQT contra el producto innovador antes que contra otros comparadores EQT o referentes secundarios de otros países.
  - ii. Resultados con mayor similitud respecto del producto de referencia.
- IV. Disponibilidad de las distintas potencias del mismo fabricante para las cuales se demostró EQT.
- V. Aquel producto con mayor antigüedad desde que se le otorgó la condición como producto EQT.

c) En el caso que el producto innovador no se encuentre disponible para proponerlo como referente con registro vigente y con disponibilidad en el país, se deberá realizar un levantamiento de información de la disponibilidad de productos de referencia vigentes, declarados como tal, por una autoridad de alta vigilancia sanitaria, según Norma Técnica N°131, punto 1.1.5. (DE 27/12 y sus modificaciones) o por la Organización Mundial de la Salud.

d) En el caso en que no se pueda proponer a un producto como referente, según los pasos anteriores, se debe realizar un levantamiento de información con el objetivo de establecer si los productos que no cuentan con producto de referencia vigente cumplen los criterios de selección de productos maduros no nuevos (D.E. 65/19) a fin de que se siga la aplicación de esa regulación. De cumplir los criterios de maduros no nuevos, se podrá proponer en esta categoría.

3.1.2. El listado de productos de referencia deberá mantenerse actualizado periódicamente, debido a que el mercado es dinámico. Así, en caso de que exista evidencia de que el referente establecido no esté disponible, ya sea información recabada por parte del ISP o bien debido a información provista por los titulares o solicitantes de registro sanitario, se aplicarán nuevamente los mismos pasos descritos en 3.1.1.

#### **4. Descripción de los productos de referencia a ser propuestos**

El listado de productos de referencia que sea enviado/propuesto al Ministerio de Salud contendrá al menos la siguiente información:

- ✓ Principio Activo, indicando la forma química correspondiente (sal, éster, asociación u otros), cuando corresponda.
- ✓ Tipo de liberación del producto farmacéutico.
- ✓ Nombre del producto, dosis o potencia del producto de referencia;
- ✓ Número de registro sanitario (cuando corresponda a un producto nacional).
- ✓ Titular del producto farmacéutico o fabricante/licenciante del producto (cuando no esté registrado en el país).
- ✓ País de origen del registro.

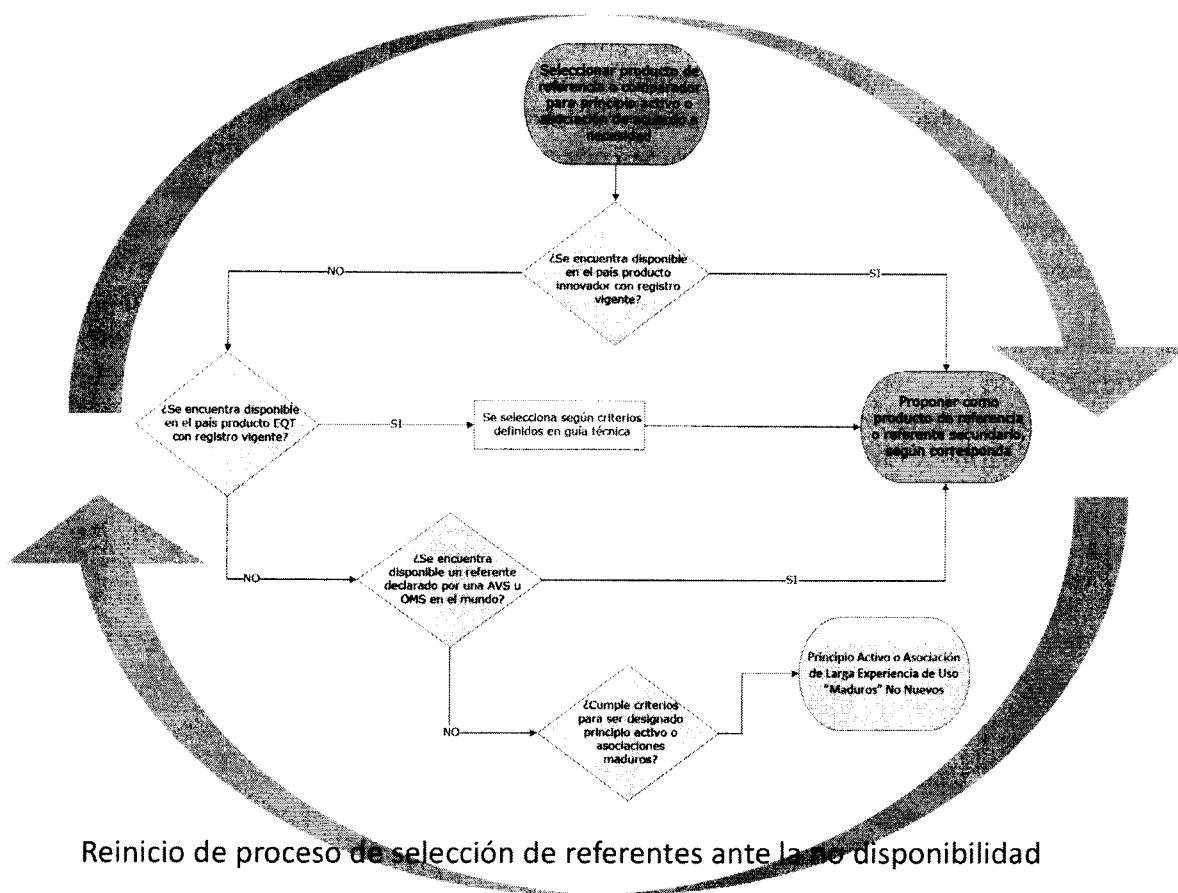
Independientemente de los puntos anteriores, los productos de referencia decretados por agencias de alta vigilancia sanitaria seguirán siendo aceptados como válidos. Lo anterior de acuerdo al numeral 1.12, párrafo quinto, de la Norma Técnica N° 131 (Decreto N° 27/2012, de

Minsal) que “Define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile”.

**Nota:**

La exigencia de demostración de bioequivalencia aplica a todos aquellos productos para los cuales el principio activo (p.a.) se encuentre en los listados de exigencia decretados por el Ministerio de Salud. Si el producto se ha formulado pensando, por ejemplo, en facilitar la administración, pero no busca modificar la farmacocinética, entonces debe demostrar su eficacia y seguridad mediante estudios de bioequivalencia con el producto de referencia establecido por la autoridad, que ya cuenta con estudios propios de seguridad y eficacia. Este referente puede o no, encontrarse en la misma forma farmacéutica (comprimidos masticables, comprimidos dispersables, etc) en los listados publicados. Lo mismo ocurre con las distintas sales de los fármacos en exigencia: si estas alternativas no buscan modificar las propiedades fisicoquímicas, la disolución o la absorción del principio activo, el producto debe entonces demostrar la bioequivalencia con el referente establecido para ese p.a. La responsabilidad de conocer el producto farmacéutico y determinar si la biodisponibilidad se verá afectada por las características de este, es del titular del registro sanitario. Lo anterior, en concordancia con la Nota Técnica N°13: “Reitera respecto de exigencia de equivalencia terapéutica- alternativas farmacéuticas ODT/masticables/otros”, emitida por el Subdepartamento de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Bioequivalentes de ANAMED.

**Figura 1: Diagrama que resume el proceso de selección de productos de referencia a proponer:**

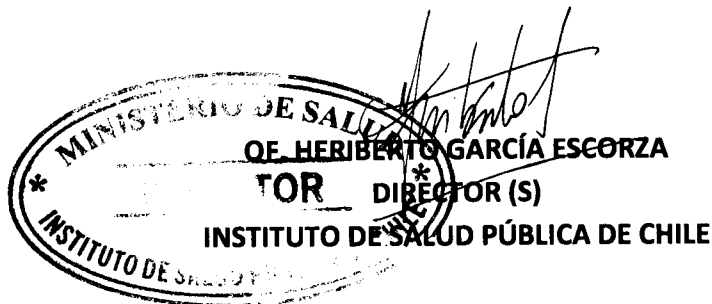


**5. Referencia**

- 1) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Forty-ninth report. WHO Technical Report Series No. 992, 2015. Annex 8.”

**2° PUBLÍQUESE** el presente acto administrativo en el sitio web institucional [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl) y un extracto en el Diario Oficial.

**Anótese, comuníquese y publíquese**



ID:890408

**Distribución:**

- Subsecretaría de Salud Pública
- CENABAST
- Departamento Agencia Nacional de Medicamentos
- Subdepartamento Autorizaciones y registro sanitario de productos farmacéuticos nuevos y biológicos
- Subdepartamento Registro sanitario de productos farmacéuticos bioequivalentes
- Unidad Asesoría Jurídica
- Unidad de Análisis y Vigilancia
- Oficina de Partes

---

Avda. Marathon N° 1000, Ñuñoa – Casilla 48 – Fono: 2-5755100 – Fax: 56-2-5755684- Santiago, Chile