

# REGISTROS DE MEDICAMENTOS EVALUADOS MEDIANTE PROCEDIMIENTO ORDINARIO QUE HAN SIDO DENEGADOS

AÑO 2024

1	
Solicitante:	XETLEY S.p.A.
N° Referencia:	RF1956316
Nombre del producto:	ALFUSID POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 160 mg(LABUVIRTIDE)
Composición cuali- cuantitativa de (los) principios activos:	Cada frasco ampolla con liofilizado para solución inyectable contiene: Labuvirtide 160,000 mg
N° Resolución denegatoria:	8267/24
Fecha resolución:	12-03-2024

## Razones de denegación:

- Que el único estudio de fase III de no inferioridad, denominado TALENT, se llevó a cabo exclusivamente en China, involucrando a un total de 401 pacientes. Estos pacientes fueron divididos en grupos de tratamiento y control, a su vez subdivididos en grupos de análisis por protocolo completo (FAS) y por protocolo por el que se planeó el estudio (PPS). En el grupo FAS, se demostró estadísticamente una eficacia comparable a la del tratamiento estándar en la reducción de la carga viral. Sin embargo, a las 24 semanas, solo se analizaron 175 pacientes (83 y 92 por brazo), lo que constituye un número insuficiente para obtener resultados robustos. Esta limitación se acentúa aún más a las 48 semanas, donde se cuenta con datos de tan solo 46 y 50 pacientes por brazo. Además de la escasez de datos para un análisis sólido de eficacia, el estudio también presenta debilidades en el análisis de seguridad, ya que el bajo tamaño muestral no permite detectar de manera fiable las reacciones adversas de baja ocurrencia. En resumen, aunque el estudio TALENT proporciona una aproximación inicial, su utilidad para respaldar la aprobación de la solicitud es limitada debido a las deficiencias en la robustez de los datos tanto de eficacia como de seguridad.
- Que si bien para la población FAS, no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en el criterio de valoración de eficacia primario entre el grupo de tratamiento y el grupo control; para la población PPS, se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre los dos grupos, que se atribuyó al tamaño relativamente pequeño de la muestra de pacientes en la etapa interina, lo que confirma lo señalado previamente.

- Que, si bien en un ensayo clínico con diseño de no inferioridad no se espera que el producto en estudio sea más eficaz que los tratamientos existentes, al menos debe presentar una potencial ventaja en seguridad, lo que no se cumple en este caso, pues además de lo cuestionado respecto al bajo tamaño muestral ya expuesto, se debe mencionar que los análisis de los resultados en cuanto a los efectos adversos fueron desfavorables en el grupo asignado al tratamiento, destacándose los desórdenes hepatobiliares, cardíacos, colesterol en sangre, entre otros.
- Que los resultados de los estudios clínicos de Alfusid realizados en Ecuador, Camboya, Azerbaiyán, Malasia y Kazajstán -según la declaración del solicitante- no fueron enviados en respuesta al término probatorio, por lo tanto, no es posible concluir si el producto farmacéutico posee o no un comportamiento farmacogenómico importante y, en consecuencia, no se puede extrapolar el uso de Alfusid en otro grupo de pacientes diferentes a los chinos.

2	
<b>Solicitante:</b>	LABORATORIO BIOSANO S.A.
<b>N° Referencia:</b>	RF1737475
<b>Nombre del producto:</b>	ROTAVAC 5D SUSPENSIÓN ORAL (VACUNA ROTAVIRUS VIVA, ATENUADA)
<b>Composición cuali-cuantitativa de (los) principios activos:</b>	Cada 0,5 mL (5 gotas) de suspensión oral contiene: Rotavirus 116e derivado de células vero a granel, vivo atenuado 10 <sup>5</sup> FFU Excipientes: c.s.
<b>N° Resolución denegatoria:</b>	12476/24
<b>Fecha resolución:</b>	11-04-2024

#### Razones de denegación:

La solicitud de registro sanitario sigue siendo insuficiente en los siguientes aspectos de calidad farmacéutica:

- En la resolución de término probatorio se consultó por resultados de los controles de bancos celulares, aunque en la respuesta presentó antecedentes y resultados, solo incluye los últimos resultados de análisis los bancos de trabajo y no los resultados de los bancos maestros.
- Respecto a la consulta de separar las materias primas por etapa de fabricación, responde declarando que todas estas se obtuvieron de proveedores certificados y que se almacenan según las condiciones correspondientes y que se controlan según sus especificaciones. Sin embargo, no se respondió a lo que se consultó, ya que no presenta ninguna clasificación.
- Respecto a la solicitud de presentar antecedentes del desarrollo farmacéutico de principio activo de manera completa por venir muy resumida, en la respuesta declara que: "El único cambio que ha sufrido el proceso de fabricación del principio activo ha sido el incremento en la escala de fabricación de 165 L a 275 L, el cual fue declarado en esta sección. La nueva escala de manufactura fue validada según corresponde (B. No. 61518049A a 61518051A) y los lotes evaluados fueron incluidos en el programa de estabilidad. El estudio de estabilidad se encuentra en curso (Tabla 28 en la sección 3.2.S.7.3)". Junto a la respuesta

presenta el anexo VII de validación de proceso con el anexo XIV del estudio de estabilidad con sus respectivos anexos. Aunque es información que complementa el desarrollo, no es precisamente lo que se consultó ya que no se entregan antecedentes completos del historial del medicamento. Por otro lado, los anexos tenían información que considerada confusa, no quedó claro cuáles son los lotes de estabilidad de la escala mayor ya que las tablas de resultados no especifican el tamaño o solo son el lote de tamaño 165 L, no se encontró información del lote de escala mayor.

- No presenta estudio de lixiviabiles y extraíbles del envase de principio activo. Presentó solo el certificado de análisis del fabricante de Thermo Fisher de los lotes #1125789 (30/06/2014) y #1184837 (30/08/2016) como respuesta a la consulta, información que se consideró no suficiente.
- Los antecedentes de la validación de proceso requieren actualización. Tras la consulta de presentar la descripción de los ensayos de contenido hidrolizado de lactoalbúmina, albúmina humana, trehalosa, kanamicina y neomicina, no se presentó la información solicitada;

3	
<b>Solicitante:</b>	PRODUCTOS FARMACÉUTICOS MEDIPHARM SpA
<b>N° Referencia:</b>	RF2066788
<b>Nombre del producto:</b>	NEO B COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CIANOCOBOLAMINA+PIROXINA+TIAMINA)
<b>Composición cuali-cuantitativa de (los) principios activos:</b>	Cada comprimido contiene: Cianocobalamina 5,75 mg Piridoxina clorhidrato 100 mg Tiamina nitrato 110 mg Excipientes: c.s.
<b>N° Resolución denegatoria:</b>	20060
<b>Fecha resolución:</b>	07-06-2024

**Razones de denegación:**

- No indica el fundamento técnico del fabricante para la elección de la vitamina marcadora, sino más bien se justifica en que la Autoridad sanitaria brasileña no indica cuál de las vitaminas debe ser utilizada como marcadora de la prueba de disolución; y que la respuesta presentada se considera insuficiente, dado que no presentó el desarrollo técnico de la ejecución de la prueba de disolución para la elección de tiamina como vitamina marcadora.

4	
<b>Solicitante:</b>	CENTRAL DE ABASTECIMIENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE SERVICIOS DE SALUD CENABAST
<b>N° Referencia:</b>	RF2140250
<b>Nombre del producto:</b>	RABIVAX-S VACUNA ANTIRRÁBICA INACTIVADA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE CON SOLVENTE
<b>Composición cuali-cuantitativa de (los) principios activos:</b>	Cada frasco ampolla con liofilizado para solución inyectable contiene Vacuna antirrábica inactivada 2,5 U.I. Excipientes: c.s. Cada ampolla con solvente contiene agua para inyectables c.s.
<b>N° Resolución denegatoria:</b>	27591/24
<b>Fecha resolución:</b>	31-07-2024

**Razones de denegación:**

Los antecedentes de calidad que fueron aportados, siguen siendo insuficientes para otorgar el registro sanitario dado que:

- Que respecto de la validación del proceso de fabricación del principio activo no actualiza la información de validación según lo requerido, y respecto a la validación de uso/re-uso de las matrices cromatográficas y/o membranas de filtración, los documentos que se mencionan como parte de la validación de estos procesos no fueron adjuntados.
- Que respecto del protocolo de resumen de control como parte de los antecedentes mínimos que debe presentar una solicitud de registro de vacunas, no es presentado en el formato solicitado por Chile.
- Que se solicitaron antecedentes del referente estándar actualizados, pero se presentó el mismo archivo presentado originalmente que data del 2020, sin indicar si ese es el archivo más vigente o no, y sin estudios de control actualizados.
- Que, respecto de control de producto terminado:
  - a) en la nueva propuesta de hoja de especificaciones de producto terminado recibida en la respuesta a término probatorio, se elimina el ensayo de metales pesado de las especificaciones del solvente, lo que no viene justificado.
  - b) se consultó si el ensayo de inactivación efectiva y amplificación del virus debía ir en las EPT, para lo que respondió dando una justificación donde se menciona que se realiza en el proceso de fabricación, pero al revisar los antecedentes de manufactura no queda claro dónde y cómo se realiza este ensayo.
  - c) se consultó si el ensayo de toxicidad anormal debía ir en las especificaciones de producto terminado, para lo cual declara que este se deja de hacer una vez observada consistencia lote a lote, para lo cual presenta los datos, sin embargo, hay lotes que cumplen criterios de OMS y otros de IP, por lo que se entiende que los criterios de calidad no son constantes entre lote y lote siendo que deberían serlo.
- Que de la validación del proceso de fabricación de producto terminado no presenta actualización de los antecedentes solicitados, la única información actualizada al 2023 no comprende la información que evalúe la consistencia del proceso de fabricación, ni evaluación actualizada del procesamiento aséptico. Y se presenta validación del proceso de fabricación del solvente, pero no es presentada la información del proceso de

fabricación, por lo que no se puede contrastar la información. Además, se observan inconsistencias entre los fabricantes implicados en este proceso de fabricación.

- Que respecto de los estudios de estabilidad del producto terminado más solvente no presenta estudios de la última campaña productiva como fue solicitado; además no presenta diagrama del envase primario y secundario del producto terminado, por lo que no se aclaran las siguientes inconsistencias: si el liofilizado es el que está en la cuna plástica y el solvente no, y el color del envase no es coherente entre el documento original de casa matriz respecto del indicado en especificaciones.
- Que no hay coherencia respecto de la planta que fabrica el solvente indicado inicialmente y el descrito en la respuesta al término probatorio; no se presentan los antecedentes del proceso de fabricación, validaciones y estudios respectivos de la planta indicada. Y no presenta los datos tabulados, ni discusiones respectivas para los lotes descritos en el protocolo del estudio de estabilidad del solvente por la planta Sovereign;

5	
<b>Solicitante:</b>	LABORATORIO D & M PHARMA LTDA.
<b>N° Referencia:</b>	RF2200370
<b>Nombre del producto:</b>	TOBRALER DX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA
<b>Composición cuali- cuantitativa de (los) principios activos:</b>	Cada 100 mL de suspensión oftálmica contiene: Tobramicina 0,30 g Dexametasona 0,10 g Excipientes c.s.
<b>N° Resolución denegatoria:</b>	30942/24
<b>Fecha resolución:</b>	27-08-2024

#### Razones de denegación:

- No se presentó respuesta en cuanto a la evidencia o antecedentes que permitan evaluar el desempeño comparativo de la forma farmacéutica respecto del referente TobraDex. Para ello, será aceptable el uso de guías internacionales de agencias regulatorias reconocidas por este Instituto, como por ejemplo FDA, EE. UU.
- La recomendación de FDA, EE.UU. para productos farmacéuticos similares que contienen TOBRAMICINA 0,3% y DEXAMETASONA 0,1% formulada como suspensión para uso oftálmico, especifica pruebas in vivo o in vitro que caracterizan el desempeño y dan cuenta de la eficacia y seguridad comparativa, que corresponden a:

#### ***Pruebas in vivo***

- Estudio de bioequivalencia con end point farmacocinético en pacientes con indicación de cirugía de cataratas, con evaluación de dexametasona.

#### ***Pruebas in vitro***

- Misma fórmula cualitativa y cuantitativa
- Estudio in vitro: tamaño partícula y distribución del tamaño de partícula del principio activo dexametasona en al menos 3 lotes del producto en estudio y referente.
- Estudio in vitro: prueba de liberación in vitro desde la forma farmacéutica del principio activo dexametasona en al menos 3 lotes del producto en estudio y referente.

- Caracterización físico química comparativa de la formulación presentada a registro y su referente.

6	
<b>Solicitante:</b>	GLENMARK FARMACEUTICA S.p.A.
<b>N° Referencia:</b>	RF2256615
<b>Nombre del producto:</b>	LEVOSALBUTAMOL AEROSOL PARA INHALACION 45 mcg / dosis
<b>Composición cuali-cuantitativa de (los) principios activos:</b>	Cada dosis (puff) de aerosol para inhalación contiene: Tartrato de Levosalbutamo (como tartrato): 45 mcg Excipientes: c.s.
<b>N° Resolución denegatoria:</b>	31415/24
<b>Fecha resolución:</b>	28-08-2024

#### Razones de denegación:

- No se presentó información sobre:
  - Uniformidad de dosis liberada (Single actuation content SAC)
  - Distribución del tamaño aerodinámico de partículas (Aerodynamic particle size distribution APSD)
  - Patrón del spray (Spray pattern)
  - Geometría de la pluma o nube (Plume geometry)
  - Cebado y re-cebado (Priming and repriming)

Realizar ensayos en 3 lotes de producto en estudio y referente con al menos 10 unidades de cada lote. La fórmula del producto ensayado deberá corresponder a la presentada a registro.

- Ni se presentó lo solicitado respecto a:

Nueva información in vivo, para evaluar en forma comparativa el producto sometido a registro y el referente XOPENEX.

- Ensayo clínico con punto final farmacocinético, luego de una dosis única equivalente a 0,09 mg. Medición de levosalbutamol en plasma. Criterio de evaluación Área bajo la curva (ABC) y Concentración máxima (C<sub>máx</sub>), con criterios clásicos de bioequivalencia IC90% para la proporción test/referente y límites 80-125%.
  - ii). Ensayo clínico con punto final farmacodinámico, con un diseño de estudio de broncoprovocación con metacolina. Criterio de evaluación Pruebas de umbral o sensibilidad de la vía aérea, volúmenes respiratorios;
- La evaluación de calidad farmacéutica del producto, también resultó insuficiente en los siguientes aspectos:

No se acompañó estudios de degradación forzada del principio activo LEVOSALBUTAMOL; El expediente del principio activo y sus especificaciones identifican 10 Impurezas (A, B, C, D, E, F, G, H, I y J), las que no fueron evaluadas en la formulación piloto del producto farmacéutico de forma individual y se reportaron como un total, sin adjuntar una justificación técnica en base a análisis de riesgo que permita avalar el reporte de todas ellas como un total.

7	
<b>Solicitante:</b>	VESALIUS PHARMA S.A.
<b>N° Referencia:</b>	RF2197024
<b>Nombre del producto:</b>	AMFOTERICINA B LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg
<b>Composición cuali- cuantitativa de (los) principios activos:</b>	Cada frasco ampolla contiene Amfotericina B liposomal gránulos para dispersión 554,14 mg Excipientes c.s.
<b>N° Resolución denegatoria:</b>	40629/24
<b>Fecha resolución:</b>	13-11-2024

### **Razones de denegación:**

#### *Calidad Farmacéutica*

- Que, respecto de la presentación de información propia de principios activos de origen biológico mediante una carta emitida por Symbiotics Ltd., India, (fabricante del principio activo), el interesado señala que no es posible presentar la información solicitada, dado que el proceso productivo del principio activo AMFOTERICINA B de grado parenteral, se inicia con el principio activo AMFOTERICINA B de grado oral, comprado en Bharat y que el rol de Symbiotics Ltd., es desarrollar el principio activo para uso parenteral;
- Que, respecto de demostrar la validación de los métodos de análisis del producto, el interesado presenta el informe de validación analítica para la valoración, sustancias relacionadas, esterilidad y la prueba de endotoxinas bacterianas, realizada por Remus Pharmaceuticals Pvt. Ltd., sin embargo, no se logra demostrar que el sitio encargado de esta validación, Remus Pharmaceutical Pvt. Ltd., tenga alguna relación con el sitio de fabricación señalado en la solicitud de registro Lyka Labs. Ltd., Ankleshwar, Plot No. 4801/B & 4802/A, G.I.D.C., Industrial Estate, Dist. Bharuch, Ankleshwar, India, o se trate del mismo sitio fabricante que modificó su razón social;
- Que, respecto de la completitud de las especificaciones de producto terminado (productos de degradación relacionados a los lípidos y al principio activo) y de la dispersión reconstituida (aspecto, tiempo de reconstitución, tamaño de partículas, liberación in vitro del principio activo desde liposoma (en medio fisiológico simulado, potencial Z, etc.), el interesado indica que requiere un tiempo adicional para contar con los controles mencionados.
- Que, respecto de efectuar controles de la forma farmacéutica en liposomas, el interesado no adjunta un documento técnico para demostrar que, en la evaluación de la estabilidad del producto, los ensayos requeridos (potencial Z, amfotericina B libre y amfotericina B en liposomas) no sufren cambios;

#### *Eficacia y Seguridad*

- El estudio de bioequivalencia Código 301-22 identifica como fabricante a la empresa Remus Pharmaceuticals Pvt. Ltd., ubicado en 11th Floor, South Tower, One 42, Near Ashok Vatika, Bopal - Ambli Road, Ahmedabad – 380058, Gujarat, India.
- No presenta transferencia tecnológica a la empresa que figura como fabricante en su solicitud de registro: Lyka Labs Limited, ubicado en Plot N° 4801/B & 4802/A, G.I.D.C. Industrial Estate, Ankleshwar – 393 002, Bharuch, Gujarat, India.

- Respecto al estudio de bioequivalencia, no es posible establecer equivalencia terapéutica entre los productos en Estudio y Referente, debido a:
  - No se realizó evaluación de AMFOTERICINA B SIN ENCAPSULAR y AMFOTERICINA B TOTAL.
  - La eliminación de datos de voluntarios en forma posterior a la cuantificación en plasma no es aceptable, por tanto, el análisis farmacocinético debe ejecutarse con el total de la muestra analizada.
  - No se demuestra bioequivalencia ya que los parámetros ABC 0-t y 0-inf no cumplen el criterio 80-125% para AMFOTERICINA B ENCAPSULADA.
  - No presenta caracterización de la forma farmacéutica que permita evaluar comparabilidad con el producto de referencia usado en el desarrollo: AMBISOME LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg (AMFOTERICINA B LIPOSOMAL). En lo específico no presenta: Estudio in vitro: evaluación del tamaño de distribución en al menos 3 lotes del producto en estudio y referente; Misma composición o fórmula del producto de referencia o su respectiva justificación técnica; Caracterización fisicoquímica de los liposomas incluyendo pruebas como morfología, bicapa lipídica, distribución de tamaño, potencial Z, porcentaje de activo sin encapsular/fuga, ensayo de liberación in vitro y estado de asociación del activo;

8	
<b>Solicitante:</b>	GALENICUM HEALTH CHILE S.P.A.
<b>N° Referencia:</b>	RF2128185
<b>Nombre del producto:</b>	MAXIGESIC SUSPENSIÓN ORAL (PARACETAMOL + IBUPROFENO)
<b>Composición cuali-cuantitativa de (los) principios activos:</b>	Cada 100 mL de suspensión oral contiene: Ibuprofeno 0,960 g Paracetamol 3,200 g Excipientes c.s.
<b>N° Resolución denegatoria:</b>	44088/24
<b>Fecha resolución:</b>	06-12-2024

**Razones de denegación:**

- No se adjuntaron ensayos clínicos comparativos del producto farmacéutico que se pretende registrar, con respecto a los principios activos por separado, en la población de niños de 2 a 12 años.
- Se presentó un ensayo clínico fase II/III, el cual compara dosis altas de ibuprofeno/paracetamol con dosis bajas de esos principios activos, pero no permite establecer conclusiones válidas acerca de la seguridad del producto en niños de 2 a 12 años, toda vez que no es comparativo con los componentes por separado. A lo anterior se debe agregar que en ese ensayo clínico se constató que una alta proporción de pacientes registraron eventos adversos graves, sin que además se haya justificado apropiadamente esa situación;
- Que no es posible verificar el cumplimiento del artículo 37 del D.S. N° 3/2010 del Ministerio de Salud;
- Que de la evaluación de los antecedentes de calidad se concluye que no satisfacen los requisitos de calidad, por cuanto no se pudo evaluar el reporte de la validación de los métodos de análisis del producto, realizada por SAG Manufacturing S.L.U. Del mismo

modo, no se ha acompañado el fundamento técnico para respaldar la no evaluación de las sustancias relacionadas de ibuprofeno en el producto farmacéutico.