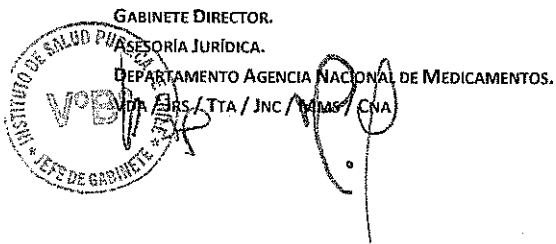




APRUEBA "GUÍA TÉCNICA DE REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE ALÉRGENOS".



00401 20.02.2023

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____

SANTIAGO,

VISTOS estos antecedentes; la providencia interna 2936, de fecha 3 de enero de 2023, de la Jefa (S) de Asesoría Jurídica; la providencia 1825, de fecha 26 de diciembre de 2022, del Director (S) del Instituto de Salud Pública de Chile; el memorándum 980, de fecha 21 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 del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en este Código y sus reglamentos"*.

SEGUNDO: Que, dentro de las labores que la ley y sus reglamentos encomiendan, y mandan al Instituto a efectuar, se encuentran aquellas relativas al registro de los productos farmacéuticos en el país, sean estos de la naturaleza que corresponda a cada uno.

En ese contexto le toca llevar, acorde al artículo 97 inciso primero del Código Sanitario, un registro de todos los productos farmacéuticos evaluados favorablemente en cuanto a su eficacia, seguridad y calidad que deben demorar y garantizar durante el periodo previsto para su uso.

TERCERO: Que, en dicha labor, y a propósito de los productos alérgenos, se ha detectado que, a nivel global, existen problemas en su registro en las agencias reguladoras, dificultades devenidas en la demostración de su eficacia y seguridad mediante estudios pre clínicos y clínicos convencionales, pues su uso se ha sustentado en su empleo durante amplios lapsos.

En tales condiciones, se ha concluido la existencia de una brecha en esta materia, la que carecería de los criterios y lineamientos suficientemente establecidos para la obtención de los registros sanitarios de esta clase de productos farmacéuticos por los motivos previamente señalados. Por tales motivos, el Instituto, en su función —y atendida la prevalencia que estos productos farmacéuticos tienen en atención a sus fines, ha determinado oficializar los mismos.

CUARTO: Que, a fin de lograr el objetivo estratégico expuesto en la consideración que antecede, se hace necesaria la aprobación de la *"Guía técnica de requisitos para el registro sanitario de alérgenos"*, por lo que

TENIENDO PRESENTE lo dispuesto en la Ley N° 18.575; en la Ley N° 19.880; lo señalado en los artículos 59 letra b), 60 y 61 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; lo prescrito 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; en el Código Sanitario; lo previsto en la Resolución Exenta N° 7 de 2019, de la Contraloría General de la República; y las facultades que me confiere el Decreto 3, de 2023, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente

RESOLUCIÓN

1.- APRUÉBASE la “Guía técnica de requisitos para el registro de alérgenos”, cuyo íntegro tenor es el siguiente:

“GUÍA TÉCNICA DE REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE ALÉRGENOS

ÍNDICE.

I.- GLOSARIO.

II.- SIGLAS.

III.- INTRODUCCIÓN.

Alergia o reacciones de hipersensibilidad

IV.- ANTECEDENTES REGULATORIOS INTERNACIONALES.

Experiencia europea

V.- USO DE ALÉRGENOS EN CHILE.

VI.-LINEAMIENTOS PARA EL REGISTRO DE ALÉRGENOS (PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO) EN CHILE.

Lineamientos para el registro de alérgenos (para diagnóstico y tratamiento) en Chile

Requisitos específicos de calidad

Requisitos específicos de seguridad y eficacia

Grupos homólogos

VII.- MARCO REGULATORIO Y REFERENCIAS.

I.- GLOSARIO DE DEFINICIONES.

- 1. Actividad biológica:** Respuesta medible de la actividad o potencia, in vivo o in vitro, que caracteriza a una determinada cantidad de producto farmacéutico, con respecto a un patrón de referencia.
- 2. Actividad alérgica total:** Es la capacidad de unirse a anticuerpos IgE específicos de sujetos alérgicos medida a través de una prueba competitiva de unión a IgE.
- 3. Alérgeno (científica):** Molécula capaz de inducir una respuesta de IgE y/o una reacción alérgica tipo I.
- 4. Alérgeno (regulatoria):** Producto biológico, destinado a identificar o provocar una modificación específica y adquirida de la respuesta inmunológica a un agente alergizante.

5. **Alérgeno adsorbido:** Alérgeno o extracto alérgico, que es adsorbido en una fase sólida (por ejemplo, hidróxido de aluminio, tirosina) para lograr la formulación depot.
6. **Alergoide o alérgeno modificado:** Es un alérgeno que se ha modificado químicamente para reducir la reactividad de la IgE.
7. **Alérgenos mayores/menores:** Son alérgenos en que al menos el 50 % (alérgenos mayores) o menos del 50 % (alérgenos menores) de los pacientes evaluados tienen anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE) específicos de alérgenos.
8. **Alérgeno nativo:** Alérgeno que no ha sido modificado, sólo ha sido extraído de la fuente.
9. **Alérgeno representativo:** Se refiere al alérgeno más característico dentro de un grupo homólogo.
10. **Esquema de aumento de la dosis:** Es una serie de administraciones de los productos alérgicos con concentraciones crecientes para alcanzar, con seguridad, la dosis de mantenimiento.
11. **Extracto de alérgenos:** Consiste principalmente en proteínas y glicoproteínas y contiene varios alérgenos mayores y menores, así como componentes no alérgicos. Debido a la variabilidad intrínseca de la naturaleza material de origen, las concentraciones de alérgenos individuales en dicho extracto pueden variar y, por lo tanto, la estandarización es muy importante.
12. **Familia taxonómica:** Categoría dentro de la jerarquía taxonómica, que incluye grupos de géneros, cada uno de los cuales está conformado por distintas especies, que es la unidad elemental de la taxonomía.
13. **Hipersensibilidad:** Se refiere a la excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria frente a antígenos ambientales, habitualmente no patógenos, que causan inflamación tisular y mal funcionamiento orgánico.
14. **Grupo homólogo:** Grupo constituido por extractos de alérgenos preparados a partir de diferentes especies, diferentes géneros o diferentes familias, y los productos terminados que se derivan de estos extractos de alérgenos; que pueden agruparse sobre la base de su composición y las propiedades fisicoquímicas, bioquímicas de la fuente del material, la reactividad cruzada/la estructura homóloga de los alérgenos, la formulación del producto terminado y el proceso de producción del extracto alérgico y el producto terminado.
15. **Materiales de partida:** Son las diferentes fuentes naturales (materia prima alérgica) de las que se obtiene los productos alérgicos obtenidos por medio de la extracción o formulación de componentes activos, a partir de diferentes fuentes naturales como pólenes, insectos (incluyendo venenos), hongos, animales, alimentos y sustancias químicas.
16. **Potencia del extracto alérgeno o del producto alérgeno:** Actividad del extracto alérgeno o del producto alérgeno según lo indicado por pruebas de laboratorio (in vitro), o datos clínicos (in vivo) debidamente desarrollados y controlados, descritos en unidades aceptadas internacionalmente, tales como unidades biológicas, masa o en la expresión del contenido proteico. La potencia de los extractos alérgicos debe ser constante lote a lote.
17. **Producto alérgeno:** Los productos alérgenos son productos farmacéuticos derivados de extractos de materiales de origen natural que contienen alérgenos, los cuales son sustancias que provocan y/o provocan reacciones alérgicas. Los componentes alérgicos suelen ser de naturaleza proteica. Los productos alérgenos están destinados al diagnóstico o tratamiento in vivo de enfermedades alérgicas, siendo una mínima atribuida a estos alérgenos. Farmacopea Europea.
18. **Inmunoterapia alérgica:** Es la administración repetida de alérgenos a individuos alérgicos para activar los mecanismos inmunomoduladores y brindar un alivio sostenido de los síntomas y la necesidad de medicamentos, y una mejora en la calidad de vida durante la exposición posterior al alérgeno natural.
19. **Skin Prick Test:** Prueba cutánea de diagnóstico que consiste en colocar el extracto alérgico en contacto con las células cutáneas, las que reaccionan liberando mediadores inflamatorios

locales que promueven la formación de una pápula con eritema manifestando la presencia de IgE E específica.

II.- SIGLAS.

| | |
|-------|---|
| ADCC | Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos |
| AEMPS | Agencia española de medicamentos y productos sanitarios |
| CBER | Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos |
| CDA | Certificado de Destinación Aduanera |
| CMDh | Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human |
| ELISA | Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) |
| EMA | European Medicinal Agency (Agencia europea de medicamentos) |
| EP | European Pharmacopeia. (Farmacopea Europea) |
| GACP | Guía sobre Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección |
| HPLC | High Performance Liquid Chromathography (cromatografía líquida de alto rendimiento) |
| ICH | The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conferencia internacional de armonización) |
| IgE | Inmunoglobulina E |
| IgM | Inmunoglobulina M |
| IHRS | In House Reference Standar. Estándar de referencia "in house" |
| ISP | Instituto de Salud Pública |
| ITA | Inmunoterapia alérgica |
| IUIS | Unión Internacional de Sociedades de Inmunología |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| RAST | Radio Allergo Sorbent Test (Examen de radio-alergoabsorbancia) |
| SDS- | Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis |
| PAGE | (electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico) |
| USP | United States Pharmacopeia (Farmacopea de Estados Unidos) |

III.- INTRODUCCIÓN.

El Instituto de Salud Pública ("ISP") ha considerado necesario emitir lineamientos en relación a los antecedentes requeridos para la solicitud de registro sanitario de una determinada categoría de productos farmacéuticos denominados alérgenos. Ello, a efectos de facilitar su correcta presentación, con información completa y actualizada que fundamente y respalde la solicitud en cuanto a su calidad, seguridad y eficacia. Todo esto considerando que, por la particularidad de este tipo de productos, lo establecido en la normativa no es suficientemente explícito para dicho proceso, razón por la cual se hace indispensable elaborar una guía complementaria.

En Chile, a la fecha, la mayoría de los productos alérgenos para diagnóstico in vivo y para tratamiento se han utilizado sin registro sanitario, han ingresado al país a través de resoluciones de autorización de importaciones excepcionales y por la vía de receta médica para uso personal, principalmente desde Alemania, España y Estados Unidos, lo que se puede atribuir a una baja demanda y a la carencia de lineamientos específicos para este tipo particular de medicamentos, lo que constituye una brecha regulatoria que se debe resolver.

Durante este proceso, el Instituto de Salud Pública de Chile ha estudiado el tema, desarrollando investigación académica y ha conformado un grupo de trabajo regulatorio que ha revisado el estado del arte tomando como referencia para su regulación, aquellos países en que el tema está más avanzado y contactando a los distintos actores: médicos inmunólogos y alergólogos, fabricantes de este tipo de productos y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS.

En este contexto, no puede desoírse que el Código Sanitario, en su artículo 97, prescribe que todo medicamento, para ser distribuido en el país, debe contar con registro sanitario otorgado por el Instituto de Salud Pública de Chile y, por tanto, los alérgenos, como cualquier medicamento, deben cumplir con este requisito.

En el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, aprobado mediante Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, define en su artículo 7 un producto un farmacéutico o medicamento como: "cualquier sustancia, natural o sintética, o mezcla de ellas, que se destine al ser humano con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención o diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas, para modificar sistemas fisiológicos o el estado mental en beneficio de la persona a quien le es administrado."

Por otro lado, en el artículo 10 se clasifica a las especialidades farmacéuticas de acuerdo a su naturaleza, y, dentro de los productos biológicos, en la letra g) del artículo 12° se señala a los alérgenos como: "un producto biológico, destinado a identificar o provocar una modificación específica y adquirida de la respuesta inmunológica a un agente alergizante."

Los medicamentos alérgenos se usan tanto para el diagnóstico in vivo como para el tratamiento de las patologías denominadas alergias o reacciones de hipersensibilidad.

Alergia o reacciones de hipersensibilidad:

El ser humano, para defenderse de las agresiones por agentes patógenos, pone en marcha sus mecanismos de defensa, constituidos por las barreras naturales del cuerpo (piel y mucosas) y por factores de respuesta inmunológica inespecíficas (células fagocíticas y sus productos) y específicas (anticuerpos).

Su función consiste en tolerar lo propio y eliminar lo extraño a través de sus distintos componentes, los que no actúan en forma independiente sino conjuntamente utilizando distintas estrategias para eliminar aquello que considera extraño. En determinadas circunstancias, dependiendo del agente patógeno y del terreno genético, el organismo reacciona en forma excesiva pudiendo ocasionar diversos tipos de daño, dando lugar a las reacciones de hipersensibilidad. (Jorge Romero y cols. 2007).

El término Hipersensibilidad se refiere a la excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria frente a antígenos ambientales, habitualmente no patógenos, que causan inflamación tisular y mal funcionamiento orgánico (Minguela Puras A, 2005).

Por lo tanto, las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad son las respuestas inmunes específicas, con expresión clínica, es decir, que producen un cuadro sintomático, que determinados individuos desarrollan frente a sustancias no infecciosas e inofensivas para el organismo en la mayoría de las personas, como el polen, los ácaros o la leche, denominados alérgenos.

Gell y Coombs clasificaron los mecanismos inmuno-patogénicos o reacciones de hipersensibilidad en 4 tipos, basado en los diversos mecanismos inmunológicos involucrados, dando cada uno de ellos

características clínicas típicas; en cada uno de ellos participan de forma secuencial diferentes tipos de células y mediadores solubles

| Tipo | nombre | mecanismo | latencia | mediadores | alérgenos |
|------|------------------|--------------|----------|-----------------------------------|---|
| I | Inmediata | IgE | 15 min. | histamina, LTC4 | Pólenes, fármacos, alimentos |
| II | Citotóxica | IgG o IgM | | C o ADCC | Fármacos |
| III | Inmuno-complejos | IgG o IgM | 4 - 6 h | C5a, proteasas | Polvos, mohos |
| IV | Retardada | Linfocitos T | > 24 h | Linfocinas (IFN γ y otros) | Virus, hongos intracelulares, antígenos de contacto |

Según el tipo de alergia se realizan diferentes tests de diagnóstico. En el suero se mide el anticuerpo (Inmunoglobulina E) que es el marcador más importante de los niveles de alergia de la persona. Esta prueba se denomina radio alérgeno absorción (RAST). También hay otros estudios complementarios claves, como diferentes pruebas cutáneas in vivo, a saber: PRICK-test, intradermo-reacciones, pruebas de parche, y pruebas de desafío oral o de provocación que se utilizan especialmente para alimentos o fármacos.

Las pruebas cutáneas consisten en colocar el extracto alérgico en contacto con las células cutáneas, las que reaccionan liberando mediadores inflamatorios locales que promueven la formación de una pápula con eritema manifestando la presencia de IgE específica. Por lo tanto, los test de alérgenos in vivo, se clasifican o definen como medicamentos para diagnóstico, debido a que actúan ejerciendo un efecto fisiológico. De ello se desprende que su estándar de fabricación debe ser farmacéutico con el fin de asegurar su eficacia y el uso seguro en las personas.

IV.- ANTECEDENTES REGULATORIOS INTERNACIONALES.

Experiencia europea:

En el año 2020, el grupo de coordinación para los procedimientos de reconocimiento mutuo y descentralizado de la comunidad europea emitió el documento: "Recommendations on common regulatory approaches for allergen products" (CMDh/399/2019, Rev.0), con el fin de entregar lineamientos a las autoridades competentes de medicamentos de la Unión Europea respecto al registro y control de los alérgenos para diagnóstico in vivo y para inmunoterapia; considerando que el registro de estos productos no se realiza en forma centralizada a través de la agencia europea de medicamentos (EMA).

En el capítulo 4 del documento antes señalado, se describe sucintamente el estatus de registro de productos alérgenos en Europa y entrega recomendaciones para el enfoque de las solicitudes de registro.

La primera recomendación que hace es que se aplique la normativa europea de registro de medicamentos tanto a los medicamentos de inmunoterapia como a los productos de diagnóstico. E insta a las autoridades que han autorizado registros "paraguas", a otorgar opciones para la separación en los registros individuales correspondientes, debido a que: "un producto alérgico de diagnóstico o terapia que contiene una mezcla de extractos de diferentes materiales de origen (por

ejemplo, polen de árboles y pastos) se define por su formulación y debe considerarse como un medicamento individual”

La recomendación también considera que se espera que se presente un expediente de registro completo, aunque se puede aplicar el concepto de grupos homólogos para los módulos 3, 4 y 5. Y puede ser aplicable una solicitud mixta para alérgenos para diagnóstico in vivo o para terapia cuando los datos están muy restringidos. Es decir, cuando no sea posible obtener una cantidad de información suficiente para un único producto y sea necesario presentar una combinación de estudios clínicos y no-clínicos realizados por el solicitante, junto a antecedentes bibliográficos.

El documento también considera que, si bien los alérgenos son productos biológicos cuya eficacia y seguridad no puede ser demostrada con datos de literatura, podría haber una consideración caso a caso, cuando exista una necesidad médica no satisfecha, no se pueda obtener un conjunto completo de datos clínicos debido al número limitado de pacientes y cuando el producto ha estado en uso médico en la unión europea durante al menos 10 años sin una autorización regular.

En España, luego de hacer una consulta pública, la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) emitió una regulación y estableció plazos para la regularización de los productos existentes en el mercado español, sin registro sanitario.

A la fecha no se ha iniciado el proceso de regularización de los registros sanitarios; sin embargo, las plantas de fabricación cuentan con autorización sanitaria y son fiscalizadas por la autoridad.

V.- USO DE ALÉRGENOS EN CHILE.

De acuerdo a datos proporcionados por la Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología las enfermedades alérgicas más prevalentes en Chile, actualmente (2022) son:

Rinitis:

- *15 % a 30 % en la población general*

Asma:

- *niños de 6-7 años: 17,9 %*
- *adolescentes de 13-14 años: 15,5 %*
- *mayores de 15 años: 5,4 %*

Los alergizantes más comunes en Chile son: pólenes (pastos, árboles y malezas), ácaros del polvo, epitelios de animales (perro, gato, caballo) y venenos de himenópteros (abeja, avispa, etc.).

Los medicamentos formulados en base a extractos alérgicos o productos alérgenos, pueden formularse como liofilizados, extractos modificados (de depósito) y alergoides. También hay alérgenos recombinantes que no están en el alcance de este documento ya que, como productos biotecnológicos, sus características y requisitos regulatorios se asemejan a los de productos biológicos recombinantes.

Las terapias en base a extractos de alérgenos utilizan como vías de administración más corrientes, la subcutánea y sublingual, que se usan principalmente para rinitis alérgica, asma, envenenamiento por himenópteros, dermatitis atópica.

El mecanismo propuesto para la inmunoterapia alérgica (ITA) involucra la administración del alérgeno de forma repetida para generar tolerancia periférica. La administración del alérgeno en

altas dosis (ya sea vía subcutánea o sublingual) gatilla en primera instancia la diferenciación de células dendríticas a su forma tolerogénica.

Luego de semanas de administración, se favorecerá la diferenciación de linfocitos T-naive a su forma de T-reg, en particular, los fenotipos que expresan IL-10, TGF- β y FOXP3. Estos cambios inhiben la diferenciación de linfocitos T-naive a su forma TH2 (este fenotipo es el principal responsable de la activación de las respuestas mediadas por IgE, mastocitos y eosinófilos), favorecen la diferenciación de linfocitos B a fenotipos que expresan IgG1 e IgG4 y también IgA. En este sentido, la inhibición de las respuestas TH2 da como resultado una disminución de la eosinofilia local y previene el desarrollo de células plasmáticas IgE+. Así mismo, la inducción de linfocitos B IgG+/IgA+, disminuye la formación del complejo antígeno-IgE, y con ello disminuye la activación de basófilos y mastocitos (disminuyendo la liberación de histamina y mediadores pro-inflamatorios).

Finalmente, al no haber complejo antígeno-IgE, no se activan los linfocitos B Fc ϵ R2 y las células dendríticas Fc ϵ RI, lo que lleva a la disminución en el desarrollo de linfocitos TH2 y con ello se favorece la generación de la tolerancia periférica al no haber células ni anticuerpos disponibles para gatillar la respuesta inmune sobre la superficie de mastocitos y basófilos, inhibiendo su degranulación.

Para el tratamiento hay diferentes esquemas de administración; no obstante, todos suelen constar de una fase de inicio con incrementos de dosis, seguido de una fase de mantención con administración del alérgeno con distintas frecuencias, según el tipo de alérgeno, en tratamientos que pueden durar de 3 a 5 años.

En cuanto a la práctica de administración de estos productos en Chile, los médicos relatan que:

- La administración por la vía subcutánea sólo se realiza por un especialista. No la realiza el propio paciente en su domicilio. Por lo tanto, en general, los productos con este tipo de formulación no se encuentran disponibles a la venta.
- En Chile no se realizan mezclas. Cuando se requiere una mezcla (por ejemplo 50% de un alérgeno y 50% de otro), se pide al proveedor (laboratorio productor) y así es como ingresa al país.
- Las mezclas suelen ser útiles para varios pacientes. Es decir, no se da la situación de que se requiera de mezclas diversas y únicas para cada paciente.
- Las mezclas se hacen en los laboratorios de producción, pero no se registran individualmente.

Finalmente, atendida la diferente forma de documentación de algunos aspectos de seguridad y eficacia, así como el origen natural de los alérgenos, que determina su variabilidad individual, es necesario indicar algunas diferencias o alternativas de sustento para algunos requisitos del expediente, lo que se hará a modo de anexos del presente documento, para los módulos técnicos (3, 4 y 5) del formato de presentación de antecedentes.

VI.- LINEAMIENTOS PARA EL REGISTRO DE ALÉRGENOS (PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO) EN CHILE.

Para el registro de medicamentos en Chile los requisitos están definidos en el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud.

1. De acuerdo a lo señalado en el artículo 7 del reglamento, tanto los alérgenos para tratamiento como para diagnóstico, debido a su acción fisiológica, corresponden a medicamentos y, por lo tanto, están en el alcance de las exigencias de registro.

2. De acuerdo a este reglamento, para el registro de medicamentos hay 2 procedimientos: ordinario y simplificado, según se trate de un producto que introduzca una modificación a lo previamente aprobado o no.
3. Para el registro de alérgenos la solicitud debe ingresar por el procedimiento ordinario que corresponde a los productos biológicos. Los antecedentes de la solicitud de registro deben ser presentados de acuerdo al formato de presentación de antecedentes, aprobado mediante la Resolución Exenta N° 2232, de 2020, de esta procedencia.
4. Para cada módulo del formato, el ISP también cuenta con guías aprobadas mediante resolución:
 - Formato de presentación de solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos – módulo 1
 - Formato de presentación de solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos – módulo 3
 - Formato de presentación de solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos – módulo 4
 - Formato de presentación de solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos – Eficacia
5. Para los módulos 3, 4 y 5, se entregan lineamientos específicos para algunos ítems.
6. Los packs de combinación de productos para diagnóstico pueden ser identificados con un número de registro, sólo bajo una autorización como un producto de combinación (conforme dispone el artículo 39 del Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud), para lo cual es requisito que cada una de las especialidades farmacéuticas que lo componen posea registro sanitario individual y en forma previa.
7. La envergadura de los antecedentes de eficacia y seguridad (módulos 4 y 5) para el registro de alérgenos para diagnóstico in vivo, puede ser considerada caso a caso.

REQUISITOS ESPECÍFICOS DE CALIDAD.

El módulo 3 debe seguir los lineamientos entregados en la guía: Formato de presentación de solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos – módulo 3.

A continuación, se entregan lineamientos específicos para algunos ítems del módulo de calidad (módulo 3).

3.2. S PRINCIPIO ACTIVO.

Para el principio activo se han identificado algunas diferencias aplicables al registro de alérgenos en los siguientes ítems del módulo 3:

- 3.2. S.1. Información general
 - 3.2.S.1.1 Nomenclatura
 - 3.2.S.1.2 Estructura
 - 3.2.S.1.3 Propiedades generales
- 3.2. S.2. Proceso de fabricación
 - 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de producción

- 3.2.S.2.3 Control de los materiales
- 3.2. S.3. Caracterización de la sustancia activa y sus límites
- 3.2.S.4 Controles
 - 3.2.S.4.1 Especificaciones
- 3.2. S.5. Estándares de referencia
- 3.2. S.7. Estabilidad

3.2. S.1 Información general.

Generalidades.

La sustancia activa puede ser un extracto alérgeno o una proteína natural, pueden ser modificadas o no modificadas (física o químicamente). La sustancia activa es una preparación estable obtenida luego de una serie de etapas, previa a la mezcla o formulación. En general, la adsorción y adición de excipientes se consideran como etapas de la formulación del producto.

Los extractos alérgenos consisten en proteínas y glicoproteínas que contienen varios componentes alérgenos y no alérgenos. Debido a la variabilidad intrínseca del material de partida, las concentraciones de alérgenos en extractos pueden variar, por lo que la estandarización juega un rol muy importante.

3.2.S.1.1 Nomenclatura.

Los extractos alergénicos se nombran usando una nomenclatura sistemática, según lo señalado por el sub-comité de nomenclatura de alérgenos de la OMS y la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS). Se emplea la taxonomía linneana. Para el caso de los extractos alergénicos se utilizarán abreviaciones del género y especie y un número arábigo que indica la cronología de la purificación del alérgeno.

La nomenclatura sistemática dice que los alérgenos se nombran por las tres primeras letras del género, seguido por una sola letra para la especie y un número que indica el orden cronológico de la purificación y no se escribe en cursiva. Es así como de este modo el alérgeno principal de gato antes Cat- 1 se convirtió en Fel d 1: Felis domesticus 1, otro ejemplo es Amb a 1: Ambrosia artemisiifolia 1.

Para el caso de los isoalérgenos (que son alérgenos que presentan pequeñas variaciones en su estructura molecular) se diferencian por la adición de números. Por ejemplo, en el caso de la ambrosia, los isoalérgenos se nombran Amb a 1,01, Amb a 1,02, Amb a 1,03, y Amb a 1,04.

Las isoformas o variantes, se refieren a variantes polimórficas del mismo alérgeno, que, por lo general, muestran más de un 90% de la secuencia idéntica. Las isoformas se distinguen en la nomenclatura por la adición de dos números, por ejemplo, las isoformas del Bet v 1 se enumeran de la siguiente forma Bet v 1,0101, Bet v 1,0102, y así sucesivamente.

3.2.S.1.2 Estructura.

Las propiedades moleculares de los alérgenos que se incluirán en la nomenclatura se deben definir mediante la presentación de datos de la secuencia de nucleótidos y aminoácidos, propiedades moleculares intrínsecas (peso molecular, punto isoeléctrico, estructuras primarias, secundarias, etc.), por purificación del alérgeno hasta la homogeneidad, y por los anticuerpos monoespecíficos.

3.2.S.1.3 Propiedades generales.

La respuesta del alérgeno en la generación de IgE debe ser demostrada mediante pruebas in-vitro, mediante pruebas biológicas (liberación de histamina o pruebas a la piel) y mediante la comparación de la prevalencia de la unión de anticuerpos de IgE en un grupo grande de pacientes alérgicos.

3.2.S.2 Proceso de fabricación.

3.2.S.2.2 Descripción del proceso de producción.

Los datos del proceso de fabricación de la sustancia activa y el producto terminado del mismo grupo homólogo pueden extrapolarse de la especie representativa siempre que sean idénticos.

3.2.S.2.3 Control de los materiales.

Control de las materias primas.

Para cada una de las materias primas, se debe proporcionar información de su origen, justificación de su uso y sus especificaciones.

Para cualquier componente alérgico usado en el medio de cultivo, se debe demostrar su remoción en el proceso de producción.

Cuando corresponda, se deben cumplir los principios de buenas prácticas agrícolas y de recolección descritos en guías nacionales o en su defecto recomendaciones internacionales.

Descripción del material de partida.

El alérgeno debe ser obtenido a partir de una fuente de material alérgico apropiada. Se debe proporcionar información detallada sobre el cultivo, cosecha, inactivación, almacenamiento, extracción y purificación.

Se debe señalar la siguiente información:

- Descripción detallada del material, para sustancias biológicas: género y especie, denominación o nombre común y características macroscópicas y microscópicas, cuando corresponda.
- Indicaciones concernientes a la recolección, pre-tratamiento y almacenamiento. Los métodos de recolección del material alérgico de partida deberán minimizar la contaminación con otros materiales extraños, especialmente en los casos de piel y anexos.
- Especificaciones que permitan asegurar la uniformidad de la composición cuali-cuantitativa del material.
- Controles y métodos de control establecidos para la identificación, comprobación del grado de pureza y composición antigénica.
- Requisitos mínimos que debe cumplir el material para su aceptación.
- Sólo se permitirá la presencia de un 1% de material extraño en el material de partida salvo las excepciones específicamente detalladas.
- Condiciones de conservación antes de la elaboración o procesado.

Se debe entregar información sobre el origen del material alérgico de partida, el procedimiento de recolección, extracción, etc. especificando la identidad y cantidad de los componentes alérgicos.

Requerimientos adicionales para ciertos materiales alergénicos de partida:

- **Material alergénico polen**

Debe describirse la ubicación geográfica y la naturaleza de las áreas de recolección, las características del campo, los tratamientos, el control visual, la forma de recolección y los procedimientos de muestreo aleatorio. Debe indicarse la variedad de las plantas utilizadas, incluidas las plantas transgénicas, si se utilizan. El uso de plantas transgénicas tiene que estar justificado.

Se debe seguir los principios de las Directrices de la OMS sobre Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección de Plantas Medicinales (BPAR) (GACP por sus siglas en inglés) para el material de partida de origen herbario y otras guías relevantes para el material de origen vegetal cuando corresponda. Deben incluirse métodos de prueba y criterios de aceptación para la identificación y determinación del contenido de impurezas tales como polen extraño, esporas de moho, material vegetal extraño de la misma especie y contaminaciones no relacionadas.

El contenido de pesticidas, metales pesados y solventes relevantes debe monitorearse para demostrar que sus niveles se mantienen al mínimo en el material de origen alergénico. El contenido de polen de otras especies debe limitarse al 1 % de pólenes mixtos y al 0,5 % de un polen individual, según lo determine un recuento microscópico de partículas. Las esporas de moho detectables no deben exceder el 1%. La contaminación con partículas de origen vegetal, distintas del polen, debe reducirse al mínimo. La contaminación máxima permitida debe estar justificada.

- **Material alergénico ácaros.**

Debe especificarse la especie de ácaro. Se debe especificar la morfología y otros parámetros; por ejemplo, propiedades bioquímicas o genéticas, para la identificación de los ácaros.

Debe describirse el detalle del método de cultivo y la composición y componentes del medio de cultivo. Deben usarse preferiblemente medios sintéticos y, por lo tanto, libres de material derivado de animales y libres de alérgenos. Deben describirse las condiciones de cultivo y el momento de la cosecha y definirse los parámetros clave correspondientes. Debe indicarse qué parte del cultivo se utiliza para su posterior procesamiento, ácaros, solo heces de ácaros, todo el cultivo de ácaros o mezclas de los mismos.

- **Material alergénico hongos o mohos.**

Debe especificar las cepas de los hongos utilizados, la morfología y otros parámetros para la caracterización e identificación (por ejemplo, propiedades bioquímicas o genéticas), así como el método de cultivo y el tipo de material de origen recolectado (micelio y/o esporas). Se debe describir en detalle el método de cultivo y justificar los parámetros críticos por ejemplo la temperatura, y se debe proporcionar pruebas de que los mohos no producen cantidades detectables de micotoxinas.

Se debe presentar detalles sobre la composición del medio de cultivo y los componentes del medio, utilizando preferentemente medios sintéticos, es decir, medios libres de material derivado de animales o libres de alérgenos.

Las cepas que producen micotoxinas como aflatoxinas u ocratoxinas no se deben utilizar a menos que esté justificado y evaluado su potencial mutagénico. En este caso, la cantidad de micotoxinas relevantes debe cuantificarse antes del procesamiento, implementando validando su eliminación en

el proceso. Es necesario implementar las medidas apropiadas para evitar la contaminación por otras cepas de moho.

- **Material alergénico animal.**

Solo se deben utilizar animales sanos y, cuando sea posible, se deben proporcionar certificados del proveedor sobre su estado de salud. Cuando se utilizan animales sacrificados, los materiales de origen deben recolectarse dentro de unas pocas horas después de la muerte y los animales muertos deben almacenarse en condiciones adecuadas que mantengan la calidad del material de origen. Deben describirse los parámetros utilizados para la identificación del material de la fuente alergénica. Debe indicarse la composición del material de origen (por ejemplo, pelo, piel, epitelio, saliva o líquido urinario). Se debe evitar cualquier contaminación.

El proveedor debe certificar que los animales utilizados no hayan sido tratados recientemente con antiparasitarios u otros medicamentos. La recolección de pelo y caspa debe realizarse sin lesionar la piel del animal. No deben utilizarse métodos que empleen el triturado de pieles y/o pieles enteras. Deben describirse las condiciones de almacenamiento. Se recomienda seguir los lineamientos internacionales respecto a la manipulación animal.

3.2.S.3 Caracterización de la sustancia activa y sus límites.

Se debe presentar una completa caracterización de la sustancia activa que incluya: apariencia, descripción de la sustancia, identidad, pureza, perfil de impurezas, contaminación microbiológica, potencia, entre otros.

La caracterización y control de calidad debe hacerse a nivel de la sustancia activa. Cuando esto no es posible se puede realizar en un producto intermedio, si se justifica. La caracterización de la sustancia activa puede incluir, pero no está limitada a, métodos de ensayo como ELISA, Western Blot, HPLC, electroforesis, determinación del peso molecular por SDS-PAGE, pruebas cutáneas (Skin Prick Test), u otros ensayos que resulten adecuados.

3.2.S.4 Controles.

3.2.S.4.1 Especificaciones.

Se deben definir las especificaciones que debe cumplir la sustancia activa para su liberación, incluyendo al menos apariencia, descripción, identidad, impurezas, pureza, potencia.

Se deben identificar los alérgenos relevantes para la eficacia, su contenido y el de cualquier otro antígenos que involucre un riesgo para la salud, mediante una técnica validada. El perfil del alérgeno debe corresponder al estándar de referencia "in house" y, cuando sea posible, a las referencias internacionales.

3.2.S.5 Estándares de referencia.

Se debe presentar la descripción y los resultados de los ensayos in vivo o in vitro relevantes (bioensayos) realizados por el fabricante sobre la referencia interna para demostrar la potencia y la actividad de la sustancia activa. El estándar de referencia "in house" se caracteriza usando métodos adecuados. Cada alérgeno individual que compone el estándar debe ser identificado de acuerdo a la nomenclatura internacional establecida.

La potencia de la referencia interna, debe estar expresada en términos de actividad biológica. Un aspecto importante en relación a la referencia interna, es la demostración de su estabilidad, la cual debe estar fundamentada.

Para la estandarización se debe tener en cuenta que los productos alérgenos son sustancias biológicas complejas, derivadas de materiales biológicos, lo que les proporciona una variabilidad y por lo tanto dificultan su caracterización. Esto limita la factibilidad de homogeneidad de los productos entre diferentes fabricantes e incluso entre lotes del mismo fabricante. Esto conlleva a que la estandarización sea un punto importantísimo en este tipo de productos para lograr una consistencia en la calidad del producto.

Se deben establecer y caracterizar los materiales estándar de referencia para todo tipo de alérgenos.

a. Estándar de referencia internacional.

Son preferibles los estándares de referencia internacionales tales como los desarrollados por los Centros de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER), La Farmacopea de EEUU (USP), o la Farmacopea Europea (EP), con contenidos y actividades definidas de alérgenos, sin embargo, se dispone de un número muy limitado de este tipo de estándares.

b. Estándar de referencia In House (IHRS).

Cuando no exista un estándar de referencia internacional, el extracto debe ser estandarizado usando un estándar de referencia "in house" (IHRS). Para poder estandarizar una preparación alérgica se requiere de la preparación de un estándar de referencia estable, bien definido y caracterizado. Este estándar debe probar la consistencia entre distintos lotes de producción.

El IHRS debe ser fabricado de acuerdo al procedimiento definido por el fabricante, dejando registro de la fabricación de cada lote. Cualquier diferencia debe ser justificada. El IHRS es usado como referencia interna para controlar la composición cualitativa y cuantitativa de los lotes de fabricación en el tiempo.

En la solicitud de registro se debe describir el proceso de fabricación del estándar de referencia interno.

En los casos en que exista un estándar de referencia internacional, se puede preparar un IHRS trazable y representativo de dicho estándar, el que puede ser usado para la estandarización de los lotes.

Se debe determinar la actividad alérgica (potencia) del IHRS y se debe caracterizar mediante métodos físico-químicos relevantes. Se debe identificar y cuantificar al alérgeno representativo. Se debe señalar las condiciones de almacenamiento y el período de eficacia del IHRS.

Las propiedades alérgicas del IHRS deben ser demostradas usando un pool de suero de pacientes a través de técnicas de inmunoensayo.

El IHRS podría ser estandarizado biológicamente a través de una prueba de reactividad en piel o usando un ensayo in vitro adecuado, si está debidamente justificado.

La calidad de un IHRS nuevo puede ser demostrada comparándolo con un IHRS ya existente usando una batería de pruebas predefinidas e incluyendo los ensayos de liberación de rutina, así como

también pruebas de caracterización adicionales que demuestren que la calidad y potencia se mantienen.

c. Pool de sueros.

Se debe obtener un pool de suero proveniente de 10 a 15 individuos (pacientes alérgicos) para el control de lotes y la calificación del IHRS. Se deben proporcionar los modelos de sensibilización, la frecuencia de reacciones de IgE con los diferentes alérgenos, contenido de anticuerpos de IgE específicos para alérgenos, previo al uso de la inmunoterapia específica. Se debe tomar en cuenta la relevancia clínica de la desensibilización al preparar el pool. Además, debe evitarse el uso de suero con contenido de anticuerpos contra reactivos (por ejemplo, anticuerpos contra: albúmina de suero bovino, proteína de la leche o de gelatina, que pueden causar problemas) a menos que se justifique de forma diversa.

Se debe establecer un set de especificaciones para el pool de sueros incluyendo el perfil de reactividad del mismo.

Antes del uso debe demostrarse la calidad adecuada de los sueros agrupados mediante pruebas de control apropiadas. Esto debe incluir la demostración de que los alérgenos relevantes son reconocidos en los grupos de suero.

3.2.S.7 Estabilidad.

Para la realización de estudios de estabilidad, se debe tener en consideración la normativa nacional vigente en Chile y los principios generales definidos en la directriz ICH Q5C5 para productos biológicos/biotecnológicos.

Grupos homólogos:

Con respecto a los grupos homólogos, se debe presentar un conjunto completo de datos para el alérgeno "representativo" del grupo homólogo en particular. Para los alérgenos "no representativos", se pueden realizar estudios de estabilidad de manera continua ("on going") durante la vida útil de la sustancia activa.

La solicitud de registro debe contener un protocolo detallado de los estudios de estabilidad de los alérgenos "no representativos". Si está justificado, algunos datos de estabilidad pueden extrapolarse del alérgeno "representativo". La extrapolación de los resultados del alérgeno "representativo" debe justificarse teniendo en cuenta los datos relativos a la actividad de aquellas enzimas (como las proteasas) que podrían afectar la estructura de las moléculas individuales.

3.2.P PRODUCTO TERMINADO.

Para el producto terminado se han identificado algunas diferencias aplicables al registro de alérgenos en los siguientes ítems del módulo 3:

- 3.2.P.1 Descripción y composición
- 3.2.P.3 Control del proceso de fabricación
- 3.2.P.5 Control de producto terminado
 - 3.2.P.5.1 Especificaciones
- 3.2.P.6 Estándares de referencia
- 3.2.P.8 Estabilidad

3.2.P.1 Descripción y composición.

La composición del producto se expresa, según lo señalado en el reglamento de medicamentos, utilizando, para el principio activo, la taxonomía linneana.

Para las mezclas de alérgenos, el número de alérgenos debe mantenerse en sus niveles mínimos y se debe justificar el número y la proporción. No se debe usar alérgenos con actividad proteolítica a efectos de evitar la degradación no intencional. El veneno de himenópteros no debe ser mezclado con otro alérgeno y tampoco se debe mezclar venenos de diferentes géneros ni alérgenos perennes con estacionales.

3.2.P.3 Controles del proceso de manufactura.

En algunas formulaciones como, por ejemplo, en las preparaciones alérgicas modificadas, polimerizadas, precipitadas o adsorbidas en geles, entre otras, puede no ser posible realizar pruebas de identidad y potencia en los productos intermedios. En ese caso es suficiente con las pruebas de identidad y potencia en el producto terminado y las especificaciones de calidad deben estar definidas para el producto intermedio justo antes de su modificación, dilución u otro; realizándose la estandarización y los controles sobre dicho producto intermedio.

La estandarización de las preparaciones alérgicas modificadas puede realizarse mediante la determinación proteica antes y después de la modificación y la determinación de la actividad alérgica total antes de la modificación.

3.2.P.5 Controles del producto terminado.

Se deben establecer especificaciones apropiadas para el producto terminado. Si alguna de las pruebas de control (por ejemplo, pruebas de potencia) no se puede realizar en el producto final, las especificaciones deben definirse para el producto intermedio en la etapa anterior más reciente. En tales casos, el resultado de la prueba debe cumplir con los criterios de aceptación definidos en la especificación del producto terminado. Las características del producto terminado deben documentarse para todas las concentraciones (diluciones). Cuando no sea posible implementar pruebas adecuadas por limitaciones metodológicas, ello debe justificarse.

3.2.P.5.1 Especificaciones.

Deben ajustarse a las monografías específicas de las farmacopeas oficiales reconocidas en la regulación nacional cuando aplique para estos efectos. La Farmacopea Europea contiene monografías para ciertos grupos de alérgenos (hongos, pólenes, epitelio animal, venenos de himenópteros, ácaros), cuyas especificaciones se consideran de cumplimiento para el registro en Chile.

Alérgenos estandarizados biológicamente:

Se deben realizar procedimientos de estandarización de la actividad alérgica total de cada lote individual de extracto alérgico, empleando alguno de los siguientes métodos: Radioalergoabsorbencia (RAST) Inhibición, RAST Directo, ELISA o ensayos de liberación de histamina por leucotrienos aislados en pacientes sensibilizados.

Cuando un producto conste de uno o varios componentes alérgicos bien caracterizados la estandarización puede ser llevada a cabo ensayando cada componente individual mediante técnicas apropiadas y validadas.

En todos estos casos el estándar utilizado deberá estar calibrado biológicamente.

Control de mezclas de alérgenos:

Para las mezclas de alérgenos, se deben realizar pruebas de potencia para cada sustancia activa alérgica individual en la mezcla. Si no es posible medir las sustancias activas individuales debido a la reactividad cruzada de los componentes, la potencia total del producto terminado debe determinarse mediante una prueba competitiva de unión a IgE.

Control de productos adsorbidos:

En el caso de los productos alérgenos adsorbidos, la eficacia y la estabilidad de la adsorción deben determinarse midiendo la cantidad de proteína soluble total y/o la presencia de componentes de unión a IgE en el sobrenadante o utilizando otros métodos pertinentes al menos en el momento de la liberación y al final del período de vida útil. Estos parámetros deben seguirse durante los estudios de estabilidad realizados para los alérgenos adsorbidos.

Extractos de alérgenos no estandarizados:

Ciertos alérgenos no pueden estandarizarse por completo porque no se dispone de un número suficiente de pacientes para la estandarización biológica y para crear un conjunto de sueros adecuado, como en las alergias raras. En este caso se puede aplicar una variedad de métodos in vitro como la determinación de un perfil antigénico, un perfil proteico y el contenido de proteínas totales y alérgenos individuales, para el control del producto terminado. Si uno de los parámetros mencionados anteriormente no se prueba, se debe justificar.

3.2.P.6 Estándares de referencia.

Para poder estandarizar una preparación alérgica se requiere la preparación de un estándar de referencia estable, bien definido y caracterizado. Con el fin de asegurar la consistencia entre distintos lotes de producción se puede establecer un lote representativo del extracto alérgico como estándar de referencia "in house".

Debido a la complejidad de este tipo de producción, en la práctica resulta difícil lograr una estandarización de los extractos alérgicos por lo que se hace necesario que cada productor establezca un estándar de referencia interno para cada uno de sus extractos alérgicos, siempre y cuando no se disponga de un estándar de referencia internacional reconocido.

En los casos en que se encuentran establecidas preparaciones o estándares internacionales los estudios comparativos serán realizados entre el estándar de referencia interno y el estándar internacional con métodos cuantitativos y cualitativos, documentados.

Para la utilización de los estándares internacionales se recomienda seguir los lineamientos formulados por Allergen Standardization Subcommittee-IUIS.

Cuando se ha comparado el estándar de referencia interno con el internacional mediante ensayos de actividad alérgica total, por ejemplo, mediante RAST, se podrá calibrar la potencia del estándar de referencia interno en unidades internacionales.

Estándar de referencia "in house" (IHRS).

El IHRS representará un prototipo o preparación estándar interna para los sucesivos lotes del extracto alergénico (producto intermedio o granel).

El IHRS será obtenido en un proceso de elaboración que se encontrará definido en un expediente y constituirá el punto de referencia contra el que deberán compararse los extractos elaborados en sucesivos procesos de producción. Se debe demostrar que la composición cualitativa de los lotes producidos es semejante a la del estándar de referencia mediante métodos analíticos y biológicos definidos.

Estabilidad del IHRS.

Se debe asegurar la estabilidad del IHRS mediante un correcto muestreo y almacenamiento del mismo.

Se debe definir la temperatura de almacenamiento óptima para el IHRS de acuerdo a los estudios de estabilidad.

Se puede obtener una predicción de su estabilidad térmica por ensayos de degradación acelerada.

Caracterización del IHRS.

El IHRS debe estar bien caracterizado mediante la utilización de métodos relevantes disponibles. Su actividad alergénica debe estar definida, y, cuando sea posible, se debe determinar su composición en proteínas y carbohidratos.

Composición de proteínas del IHRS.

Se debe establecer la composición proteica del IHRS utilizando métodos bioquímicos e inmunoquímicos relevantes incluyendo distribución de antígenos y alérgenos. Se pueden emplear métodos como electroforesis en gel de poliacrilamida, isoelectroforesis, HPLC, determinación de proteínas totales, SDS-Page, pero no se limita solo a estos.

En los estudios de especificidad de proteínas se podrán combinar distintos métodos electroforéticos, inmunoblotting o contra-radioinmunolectroforesis.

Identificación de alérgenos relevantes.

Se establecerá el espectro de sensibilidad (alergograma) mediante ensayos utilizando sueros individuales de pacientes con el fin de identificar los alérgenos principales, intermedios y secundarios. La presencia de todos los alérgenos relevantes debe quedar demostrada en distintos estudios comparativos efectuados en diferentes lotes del extracto.

Cuando se empleen alérgenos individuales estos deberán, cuando así sea posible, estar identificados mediante la utilización de nomenclatura internacional aceptada (IUIS), o bien, deberá expresarse su correspondencia con alérgenos descritos en la literatura científica, incluyendo estas referencias.

Actividad biológica.

Cuando el fabricante refiera productos alergénicos estandarizados biológicamente deberá establecer la actividad biológica específica del IHRS.

La actividad biológica del IHRS podrá ser determinada por alguno de los diferentes métodos existentes validados, basados en pruebas cutáneas en humanos.

Los principios para la calibración biológica del IHRS deben estar definidos. Consistencia en lotes de producción del IHRS.

Una vez caracterizado y estandarizado el IHRS para un determinado alérgeno, deberá utilizarse conjuntamente con los métodos empleados para su caracterización y estandarización para la comprobación de la consistencia lote a lote. Se debe justificar claramente los métodos seleccionados y se deben definir y documentar los límites de variación del método.

3.2.P.8 Estabilidad del producto.

Para los extractos de alérgenos pertenecientes al mismo grupo homólogo se debe proporcionar un conjunto completo de datos de estabilidad para el alérgeno representativo.

Para los alérgenos no representativos, algunos datos de estabilidad pueden extrapolarse del alérgeno "representativo". Por lo tanto, se puede probar sólo un número limitado de parámetros en estos estudios. El solicitante debe justificar la elección de estos parámetros. Se debe justificar la extrapolación de los resultados del "alérgeno representativo". La información presentada debe contener un protocolo detallado de los estudios de estabilidad de los alérgenos "no representativos". En tal caso, una vez obtenido el registro sanitario, se debe presentar los resultados de estabilidad obtenidos a tiempo real (estabilidad "on going").

La extrapolación puede no ser posible para todos los productos alérgenos, por ejemplo, se deben considerar las diferencias de actividades enzimáticas entre los alérgenos representativos y no representativos, si son relevantes para la estabilidad del producto.

Si el producto terminado consiste en una mezcla de extractos de alérgenos que no pertenecen al mismo grupo homólogo se deben realizar estudios de estabilidad para la mezcla considerando cada sustancia activa individual.

Si los extractos individuales de una mezcla pertenecen al mismo grupo homólogo y, por lo tanto, se produce una reactividad cruzada entre los alérgenos pertinentes, puede no ser posible determinar la actividad de los principios activos individuales. En tales casos, por ejemplo, en una mezcla de extractos de polen de gramíneas, puede ser apropiada una potencia general determinada por una prueba competitiva de unión a IgE.

Para los alérgenos adsorbidos, la estabilidad de la adsorción y/o de la modificación, se debe probar al final de la vida útil analizando la cantidad total de proteína soluble en el sobrenadante y/o determinando la presencia de componentes de unión a IgE en el sobrenadante o utilizando otros métodos pertinentes.

Para probar la estabilidad de los productos que contienen alérgenos nativos y modificados (alergoide), los ensayos de liberación de mediadores (por ejemplo, con IgE de ratón y células de leucemia basófila de rata) pueden considerarse como pruebas de potencia. Si no es posible realizar pruebas de potencia, por ejemplo, en el caso de material adsorbido, se deben realizar pruebas de inmunogenicidad in vivo o pruebas in vitro alternativas validadas en los estudios de estabilidad al principio y al final del período de vida útil propuesto.

REQUISITOS ESPECÍFICOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD.

Información pre-clínica.

No existen requerimientos específicos para estudios no clínicos de alérgenos. Los requerimientos pueden variar de acuerdo al tipo de extracto.

Con todo, se deben incluir antecedentes farmacológicos y de farmacocinética.

4.2.3 Toxicología.

La inocuidad de los productos alergénicos desde el punto de vista toxicológico será evaluada de acuerdo a los lineamientos aplicables a otros productos de administración parenteral. Sin embargo, los productos alergénicos indicados en la realización de pruebas de punción cutánea constituyen la excepción.

Para los productos destinados al diagnóstico por vía intradérmica se deben incluir estudios de toxicología aguda y para los productos dirigidos a la inmunoterapia estudios de toxicología sub-aguda (sub-crónica). Para estos estudios se puede aplicar el concepto de familia taxonómica.

Antecedentes de seguridad:

Cuando se constituye un grupo homólogo los detalles de los estudios de seguridad sólo son requeridos para el alérgeno representativo. Para los alérgenos no representativos del mismo grupo se solicitarán los reportes de seguridad post-comercialización.

Los datos de seguridad deben generarse utilizando la concentración y la dosis máximas del producto (solo o una mezcla de alérgenos) que se va a recomendar para la administración en un momento dado. La seguridad de la administración repetida es particularmente importante. Debe proporcionarse la mayor cantidad de información posible sobre el uso del producto en animales alérgicos y en animales de las especies más jóvenes o más susceptibles.

Para las pruebas de seguridad se puede aplicar el concepto de familia taxonómica y los datos obtenidos sobre un miembro de la familia se pueden extrapolar a otro miembro de esa familia siempre que los procedimientos de fabricación aplicados sean los mismos. En el caso de mezclas de miembros de diferentes familias taxonómicas no resulta aceptable la extrapolación.

Antecedentes de eficacia:

Los datos de eficacia son necesarios para respaldar las indicaciones solicitadas para el producto administrado de acuerdo con las recomendaciones de uso propuestas. Se debe considerar la realización de pruebas de provocación con alérgenos, como la determinación de la concentración para tratamientos de desensibilización ("hiposensibilización").

Se deben proporcionar detalles de los ensayos clínicos realizados.

Para la realización de ensayos clínicos se podrá aplicar el concepto de familia taxonómica y, cuando esté justificado, los datos obtenidos de un miembro de la familia podrán extrapolarse a otro miembro de esa familia siempre que los procedimientos de fabricación aplicados sean los mismos. En el caso de mezclas de miembros de diferentes familias taxonómicas no resulta aceptable la extrapolación.

La documentación de las propiedades farmacodinámicas es particularmente importante para productos terapéuticos que contengan mezclas de alérgenos de reacción cruzada. La información disponible debe demostrar que la potencia alérgica de cada componente de la mezcla final es similar a la del producto individual apropiado.

Para productos de diagnóstico, es aceptable un enfoque similar al descrito para los productos terapéuticos (es decir, extrapolación). Debe prestarse especial atención a la documentación de la seguridad y de la especificidad y la sensibilidad del procedimiento de prueba. La evaluación de estos parámetros debe basarse en datos clínicos y de laboratorio (por ejemplo, RAST).

GRUPOS HOMÓLOGOS.

Los extractos de alérgenos preparados a partir de diferentes especies, diferentes géneros o diferentes familias y los productos terminados derivados de estos extractos de alérgenos pueden agruparse en grupos homólogos en función de:

- la composición y las propiedades fisicoquímicas y biológicas del material de origen,
- la reactividad cruzada /homología estructural de los alérgenos,
- la formulación del producto terminado y
- el proceso de producción del extracto alérgico y del producto terminado.

Para la formación del grupo, se deben cumplir los cuatro criterios.

Uno de los miembros del grupo homólogo se selecciona como la especie representativa. Esta selección debe ser justificada teniendo en cuenta, por ejemplo, las diferencias geográficas en los patrones de sensibilización y otros factores relevantes.

Hasta cierto punto, los datos sobre la calidad, seguridad y eficacia se pueden extrapolar de la especie representante a los otros miembros del grupo homólogo. Pero para alérgenos que no pueden ser incluidos en un grupo homólogo los datos de calidad, seguridad y eficacia deben ser provistos en forma de un solo producto.

A modo de recordatorio las categorías taxonómicas de la clasificación jerárquica son:

Reino
 División
 Clase
 Orden
 Familia
 Género
 Especie

La guía europea (Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues. London, 20 November 2008 EMEA/CHMP/BWP/304831/2007) contiene un anexo de grupos homólogos que se puede usar como base. Se debe recordar que la conformación del grupo homólogo es posible sólo cuando confluyen los 4 criterios antes señalados.

A continuación, se reproduce la propuesta de grupos homólogos.

Propuesta de Grupos Homólogos de la GUIDELINE ON ALLERGEN PRODUCTS: PRODUCTION AND QUALITY ISSUES en su anexo I.

1. Polen de árboles.

Grupo Abedul o grupo Fagales

Betula verrucosa = *B. pendula** = *B. alba* European white birch

Alnus glutinosa Alder

Carpinus betulus Hornbeam

Corylus avellana Hazel

Quercus alba Oak

Castanea sativa

Fagus sylvatica

Grupo Oleaceae

Olea europaea Olive

Fraxinus excelsior Ash

Ligustrum vulgare Privet

Syringa vulgaris Lilac

Grupo Cupressaceae

Juniperus sp. Cedar

Cupressus sp. Cypress

Las especies no agrupadas en las especies de polen de árboles requieren justificación.

Fagus sylvatica European beech

Acer sp. Maple

Platanus sp. Plane tree

Populus sp. Poplar

Robinia pseudoacacia False acacia, Locust tree

Salix sp. Sallow / Willow

Tilia sp. Linden / Lime tree

Ulmus sp. Elm

Cryptomeria japonica Japanese Cedar

2. Hierbas y polen de cereales.

Grupo de las hierbas dulces de la familia Poaceae (Gramineae), subfamilia Pooideae

Anthoxanthum odoratum Sweet vernal grass

Avena sativa Oat

Dactylis glomerata Orchard grass/Cocksfoot

Festuca sp. Meadow fescue

Holcus lanatus Velvet grass/Yorkshire fog

Hordeum vulgare Barley

Lolium perenne Perennial ryegrass

Phleum pratense Timothy grass

Poa pratensis Kentucky bluegrass

Secale cereale Cultivated rye

Triticum aestivum Cultivated wheat

Otras especies de hierbas que pertenecen al grupo homólogo de Pooideae

Agropyron sp. Couch grass, Crested wheatgrass

Agrostis sp. Bent grass

Alopecurus pratensis Meadow foxtail

Arrhenatherum elatius False oat

Bromus sp. Brome grass

Non-grouped grass pollen species. Justification required.

Cynodon dactylon Bermuda grass

Cynosurus cristatus Dogstail

3. Polen de malezas.

Grupo de especies del polen de malezas

Ambrosia artemisiifolia, Ambrosia trifida Ragweed

Artemisia vulgaris Mugwort

Parietaria judaica, Parietaria officinalis Pellitory

Non-grouped weed species. Justification required.

Plantago sp. Plantain

4. Ácaros.

Grupo de los ácaros del género Dermatophagoides

Dermatophagoides pteronyssinus

Dermatophagoides farinae

Especies de ácaros no agrupados. Justificar

Acarus siro flour mite

Glycyphagus domesticus house mite

Lepidoglyphus destructor house mite

Thyreophagus entomophagus flour mite

Tyrophagus putrescentiae storage mite

5. Veneno de insectos.

No hay grupos homólogos formados. Justificar necesidad.

6. Extractos alérgenos de vertebrados.

7. Extractos tales como epitelios de animal, el cabello, la caspa.

Ningún grupo homólogo formado. Las especies no agrupadas. Requieren justificación.

Canis familiaris Dog

Felis domesticus Cat

Cavia porcellus Guinea pig

Cricetus cricetus Hamster

Equus caballus Horse

Mus musculus Mouse

Oryctolagus cuniculus Rabbit

Rattus sp. Rat

8. Moho.

Ningún grupo homólogo formado. Justificación necesaria, en caso de justificación de la agrupación de especies de hongos, especial énfasis en la estabilidad similar es necesario.

V.- MARCO REGULATORIO Y REFERENCIAS

1. Código Sanitario.
2. D.F.L. N° 1, de 1989, del Ministerio de Salud.
3. Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud.
4. Rivas Varas, María Margarita. Propuesta de normativa para el registro de productos alérgicos en Chile. Tesis para optar al título de químico farmacéutico de la Universidad Andrés Bello.
5. Rodríguez Álvarez L, Rodríguez de alba Galofre M, Panadero Carlavilla FJ. Reacciones de Hipersensibilidad
6. Romero, Jorge. Reacciones de hipersensibilidad. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 167 – Marzo 2007
7. Jørgen Nedergaard Larsen and Sten Dreborg. Standardization of Allergen Extract. Allergy: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, vol. 2020, Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019
8. Recommendations on common regulatory approaches for allergen products. July 2020. CMDh/399/2019, Rev.0.
9. Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues. London, 20 November 2008 (EMA/CHMP/BWP/304831/2007)
10. Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. London, 20 November 2008 Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006
11. Guidance for Industry: On the content and format of chemistry, manufacturing and controls information and establishment description information for an allergenic extract or allergen patch test. <https://www.fda.gov/media/124400/download>
12. Allergen Products. European Pharmacopoeia 10.6
13. Animal epithelia and outgrowths for allergen products European Pharmacopoeia 10.0
14. Hymenoptera Venoms for Allergen Products. European Pharmacopoeia 10.0
15. Mites for Allergen Products. European Pharmacopoeia 10.0
16. Moulds for Allergen Products. European Pharmacopoeia 10.0
17. Pollen for Allergen Products. European Pharmacopoeia 10.0

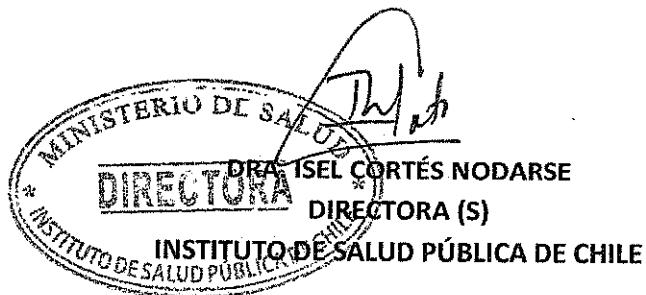
OTROS DOCUMENTOS LEGALES DE REFERENCIA

1. Código Penal.

2. Ley N° 18.164.
3. Decreto Supremo 466, de 1984, del Ministerio de Salud.
4. Decreto N° 159, de 2013, del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N° 127 de Buenas Prácticas de Manufactura.
5. Decreto Exento N° 57, de 2013, del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N° 147 de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Buenas Prácticas de Distribución.
6. Decreto Exento N° 48, de 2019, del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N° 208 para el Almacenamiento y Transporte de Medicamentos Refrigerados y Congelados”.

2.- **PUBLÍQUESE** el presente acto administrativo en el sitio web institucional www.ispch.cl.

Anótese, comuníquese y publíquese



MINISTRO DE FÉ
Transetiño Fielmente
Ministro de FÉ
Mauricio Orellana Valdés

13/02/2023
Resol. A1/N° 154
Ref., S/R
ID N° 891965

Distribución:
- Asesoría Jurídica.
- Departamento Agencia Nacional de Medicamentos.
- Gestión de Trámites.
- Unidad de Comunicaciones e Imagen Institucional.

Avenida Marathon N° 1000, Ñuñoa – Casilla 48 – Teléfono 25755100 – Santiago, Chile – www.ispch.cl -