Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

100 AÑOS SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

GUÍA TÉCNICA: ESTABLECE LOS REQUISITOS PARA LA SOLICITUD DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

(G-MOBI)

Agosto 2024

IBt. Cristina Troncoso Castillo MBt.
Evaluadora de aspectos de calidad de productos biológicos
Sección Registro de Productos Biológicos
Subdepartamento de Autorizaciones y Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos.
Departamento ANAMED

Estado del arte de la generación de esta guía

01

Norma Técnica N°170/2014

Norma que da pie a la creación de la sección de registro de Productos Biológicos

02

Guía OMS 2017

WHO: Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products.

03

G-MOVAL 2018

Guía técnica para la presentación de modificaciones a procesos productivos validados de formas farmacéuticas sólidas post-demostración de equivalencia terapéutica.

04

GAR- 7 2021

Grupo de Agenda Regulatoria: "Guía modificaciones productos Biológicos"

05

GAR-7* 2022

Resolución N°1263: Guía modificaciones al registro sanitario de productos farmacéuticos.

06

Resolución exenta N°1160 G-MOBI 2024

GUÍA TÉCNICA: ESTABLECE LOS REQUISITOS PARA LA SOLICITUD DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Introducción

El Instituto de Salud Pública (ISP), consideró necesario emitir lineamientos para orientar a los titulares de registro Sanitario en relación a los antecedentes requeridos para la solicitud de modificaciones al registro sanitario de los productos farmacéuticos de origen biológico (Guía MOBI), de manera de facilitar su correcta presentación, con información completa y actualizada, que fundamente y respalde la solicitud de acuerdo al tipo de modificación requerida.

Modificaciones

Las solicitudes de modificaciones deben considerar el grado de complejidad de los productos biológicos presentando los antecedentes necesarios, acorde a la solicitud requerida, demostrando que se mantiene la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

INTRODUCCIÓN

Este documento recoge aspectos de la normativa vigente chilena, así como las recomendaciones de:

- **La Organización Mundial de la Salud (OMS)**
- **y de Agencias Reguladoras Nacionales como:**
  - **La Agencia de EEUU (U.S. Food & Drug Administration -FDA),**
  - **La Agencia Europea (European Medicines Agency - EMA) y**
  - **The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use ICH).**

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

World Health Organization

ALCANCE

Este documento complementario a la normativa sanitaria vigente tiene como objetivo general describir todas las modificaciones de aspectos de calidad (que incluyen las analíticas, de proceso, periodos de eficacia, entre otros), y las modificaciones terapéuticas que afecten la seguridad y eficacia, todas ellas, susceptibles de generar cambios en el registro sanitario ya aprobado, de productos biológicos, clasificados según el D.S. N° 3/10 como vacunas, sueros, hemoderivados, hormonas, biotecnológicos o de origen recombinante, alérgenos y terapia génica, y que deben ser presentadas ante el ISP para su autorización.

Por otra parte, el objetivo específico es profundizar en los conceptos y presentar ejemplos para la correcta presentación de solicitudes de modificaciones de este tipo de productos.

El solicitante se hace responsable de la veracidad de los documentos e información entregada para respaldar la solicitud de registro y sus posteriores modificaciones, conforme a lo dispuesto en el artículo 210° del Código Penal.

Además, todo el respaldo técnico de los registros y sus modificaciones deberá estar A disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

Qué tipo de modificaciones hay?

Modificaciones Legales

Corresponden a la transferencia de registro sanitario, cambio de razón social de las empresas relacionadas, fabricante: exclusivamente acondicionador empaque secundario, licenciante, régimen, procedente, reacondicionador, agotar stock y reacondicionamiento local por única vez, cancelación de registro y cancelación de fabricante, entre otros.

Modificaciones Técnicas

Corresponden a los folletos de información al profesional, folletos de información al paciente, rotulado gráfico, cambio de condición de venta, cambio de denominación, publicidad, contenido de envase e incorporación de accesorios, entre otros.

Modificaciones Terapéuticas

Corresponden a los cambios de indicación, esquema posológico, grupo etario y la vía de administración del producto biológico.

Modificaciones Analíticas (de calidad)

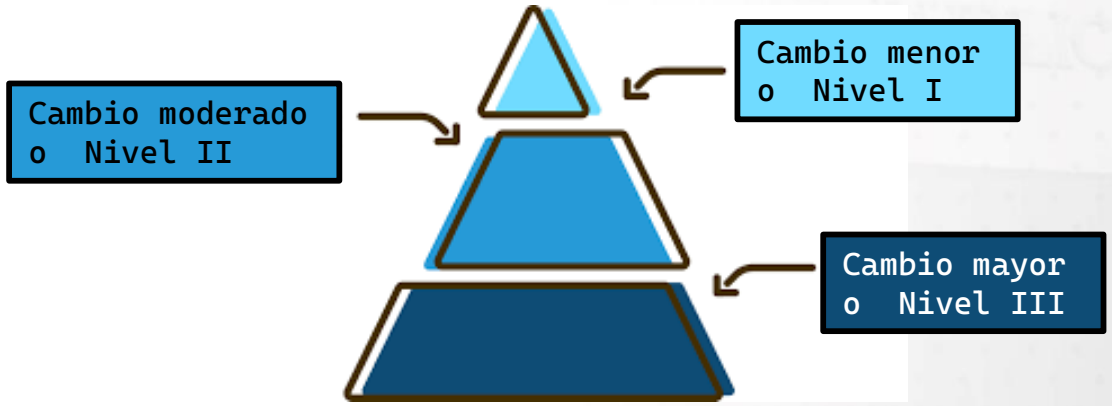
Son aquellas que impactan principalmente en la calidad, son cambios en el proceso de fabricación, establecimientos involucrados en el proceso productivo, fórmula, especificaciones, metodología analítica, período de eficacia, tipo de envase, entre otros

Categorías de Modificaciones en aspectos de calidad

- **Un cambio menor** que corresponde a una modificación de Nivel 1. El impacto de este cambio en el producto farmacéutico es mínimo y no genera cambios en la calidad, seguridad y eficacia. El producto con la modificación mantiene su desempeño inalterado.

- **Un cambio moderado** que corresponde a una modificación de Nivel 2. El impacto de esta modificación podría ocasionar un cambio moderado en la calidad, seguridad y eficacia del producto, donde los requisitos para la solicitud son los mismos que para los cambios de calidad mayores, sin embargo, la cantidad de datos de respaldo requeridos generalmente será menor.

- **Un cambio mayor** que corresponde a una modificación de Nivel 3. El impacto de esta modificación podría potencialmente ocasionar un cambio en la calidad, seguridad y eficacia del producto, lo que podría dar lugar a un producto farmacéutico diferente.



CONSIDERACIONES ESPECIALES

Para las modificaciones analíticas de calidad, se debe tener en consideración:

MODIFICACIONES EN CONJUNTO

Los cambios que se encuentren categorizados en diferentes niveles, nivel 1 y 3 por ejemplo, pueden ser presentados en conjunto si afectan mismo proceso y estén relacionados entre sí, debiendo entregarse toda información de respaldo necesaria para justificarlos.

SIEMPRE PRESENTARLAS

Todas las modificaciones, sean estas de las categorías mayores, moderadas o menores, si afecta información directa contenida en el Registro sanitario, deben presentarse al ISP y una vez autorizadas formarán parte del registro sanitario. Cambios menores serán discutidos mas adelante.

CÓMO PRESENTARLAS

La documentación se hará en el formato de presentación establecido por este Instituto y basado en el **Common Technical Document (CTD)** y se debe presentar de manera comparativa entre la información previo al cambio y la que se somete a evaluación con la respectiva justificación del cambio solicitado.

ACTUALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN

Para cada modificación aprobada, el titular del registro sanitario deberá mantener y entregar una lista cronológica completa de todas las modificaciones del producto. Esta lista debe incluir una descripción de los cambios, la fecha y las referencias a las validaciones correspondientes, además de los procedimientos operativos estándar.

Guía ICH M4 (R4) : CTD

ICH Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use-M4 (R4) definen el formato/estructura de organización de un expediente de **registro sanitario** de medicamentos, así como **de modificación** a las condiciones del registro sanitario.

o

Módulo 1

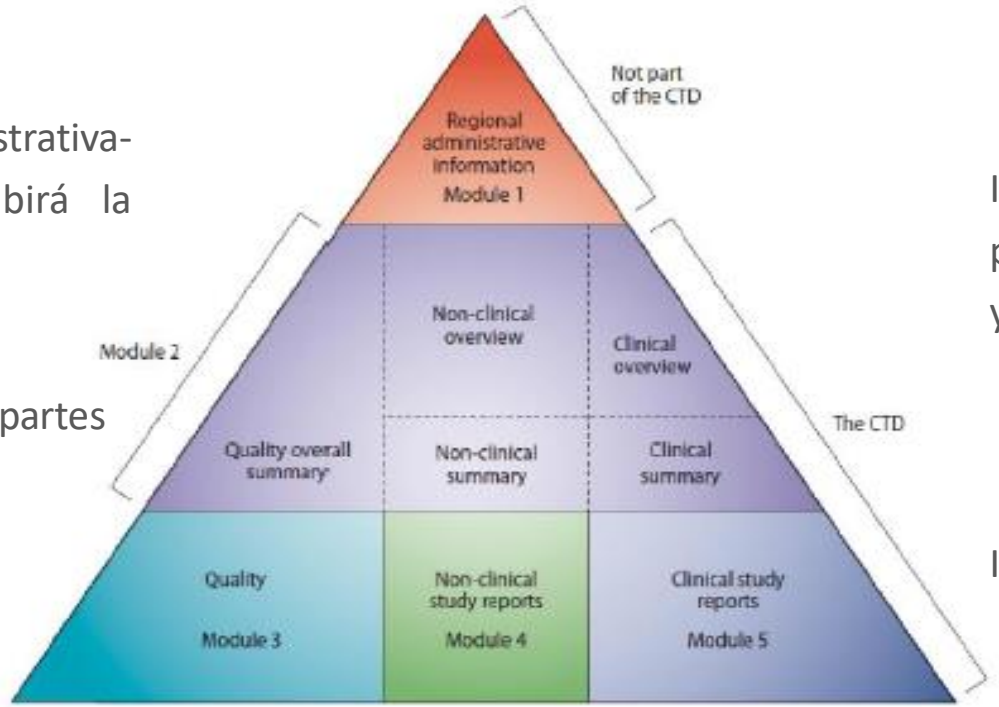
Documentos e información administrativa-legal, propia del país que recibirá la documentación

Módulo 2

Resúmenes de cada uno de las partes correspondientes al módulo 3-4-y 5

Módulo 3

Información de calidad, desarrollo del proceso productivo del principio activo y producto terminado, y sus respectivos estudios.



Módulo 4

Información pre-clínica, donde se presenten los estudios de farmacocinética y farmacodinámica

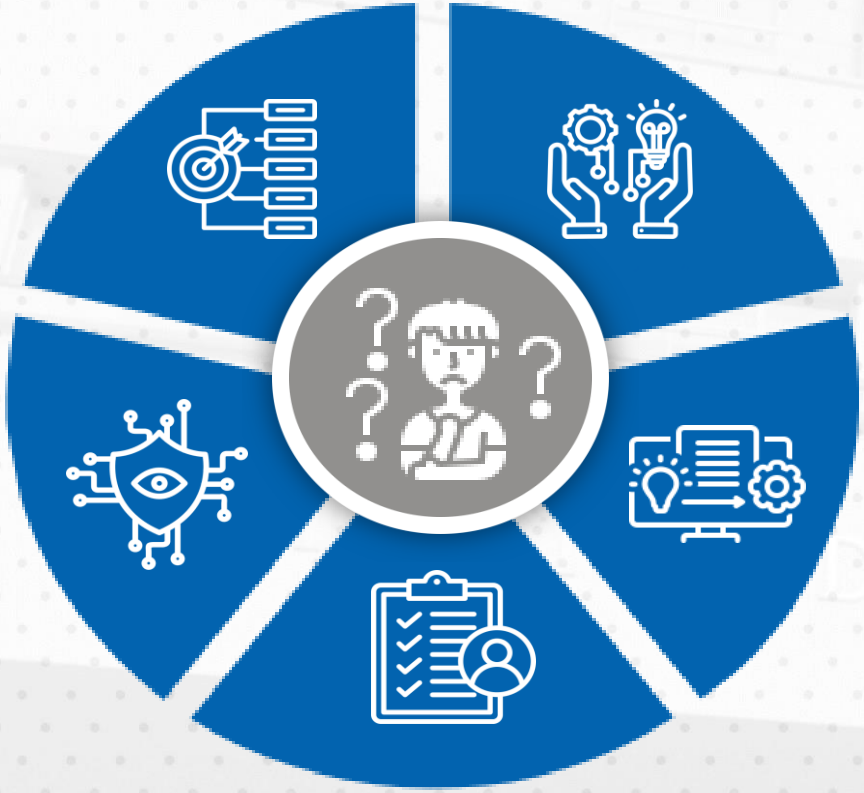
Módulo 5

Información clínica: estudios fase I, II y III

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Los requisitos a presentar frente a una determinada modificación se debe evaluar caso a caso, razón por la cual a continuación, se describirá cuando es necesario presentar cada uno de ellos.



MANEJO DE RIESGO

Información que deberá seguir los lineamientos de la guía ICH Q9 en cuanto a metodología y criterios a considerar y la guía de OMS Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products.

ESTUDIO DE COMPARABILIDAD

Dependen del impacto potencial de los cambios en la calidad, seguridad y eficacia del producto.

TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA

Las evaluaciones de comparabilidad y estudios que avalen que el producto farmacéutico obtenido sigue manteniendo las mismas condiciones de calidad, seguridad y eficacia que el producto registrado.

ESTUDIOS PUENTE PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS

En cada caso, se debe evaluar y justificar la no presentación de un estudio comparativo pre-clínico, PK/PD o clínico que pudiera servir como un puente de eficacia y seguridad

PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

Un producto farmacéutico biológico registrado como biosimilar se considera independiente del producto de referencia y tiene su propio ciclo de vida. El fabricante no está obligado a demostrar nuevamente, la similitud con el producto de referencia cuando se realizan ejercicios de comparabilidad, tal como lo indica la Norma Técnica 170/14.

MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS

El titular de registro sanitario que presente una solicitud de modificación terapéutica debe incluir lo siguiente según corresponda

- **Resumen y Estudios**

  Un resumen de los métodos utilizados y los estudios realizados para evaluar el efecto del cambio en la seguridad o eficacia del producto biológico

- **Información modificada de etiquetado del producto;**
- **Los reportes completos de los estudios clínicos;**
- **Tabla resumen de los estudios;**
- **Los nuevos proyectos de folletos de información al profesional y al paciente; y,**
- **Los últimos folletos de información al profesional y al paciente autorizados en el registro sanitario.**

Cuáles son las posibles Modificaciones Terapéuticas?

- Nuevas indicaciones
- Grupo Etareo
- Esquema Posológico
- Vía de administración

Se deben presentar ensayos clínicos de fase I, II y III:

- Estudios farmacocinéticos efectuados con la forma farmacéutica, potencia y vía de administración que se solicita.
- Estudios de eficacia y seguridad efectuados con la forma farmacéutica, potencia, vía de administración e indicaciones propuestas. La no presentación de algún requisito, debe ser justificada.

Cuáles son las posibles Modificaciones de Calidad?

Proceso de Fabricación

•Sustento técnico de la modificación
•Estudio de comparabilidad, con análisis de riesgo
•Estudios de Validación y de estabilidad actualizados

Fabricante

•Determinar si se trata de un cambio o ampliación de fabricante o de sitio de fabricación: de principio activo, semielaborado, granel, semiterminado, terminado
•Estudios de transferencia tecnológica.
•Antecedentes legales y certificados respectivos, además de los antecedentes de calidad

Fórmula

•Fórmula propuesta con respectivo fundamento técnico
•Fórmula vigente autorizada en el registro sanitario+ EPT+ Estudio de estabilidad

**Los cambios de fórmula nunca se pueden realizar a los principios activos, en excepciones particulares como el cambio de cepa en vacunas estacionales, solo aplican a los excipientes y en algunos casos, requerirán la presentación de una nueva solicitud de registro sanitario

EPT

• Las especificaciones de origen correspondientes al punto 3.2.P.5.1 del formato de presentación de antecedentes aprobado mediante resolución del ISP.
•La propuesta en formato editable
•Fundamento técnico + Metodología analítica y monografía

Metodología Analítica

•Fundamento técnico.
•Validación y/o verificación de la metodología
•Puede o no ir de la mano de una modificación de EPT

Periodo de Eficacia

•Fundamento técnico del cambio
•Estudios de estabilidad que avalen el cambio, y estudios comparativos respectivos
•Que la información de lotes bajo el estudio presente la fórmula aprobada, fabricantes y fechas de fabricación y descripción del envase evaluado.

Tipo de Envase

•Fundamento técnico
•Descripción del envase vigente, EPT con formato editable y estudio de estabilidad comparativo con le nuevo envase.

•Descripción completa del nuevo envase propuesto incluyendo el diagrama de los componentes y estudios de compatibilidad.

PRESTACIONES DE MODIFICACIONES

ACAPITES DEL CTD	CÓDIGO ARANCEL	GLOSA PRESTACIÓN
3.2.P.1 3.2.P.2	4111006	MODIFICACIÓN DE FÓRMULA CUALITATIVA O CUANTITATIVA DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (MANTENIENDO FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, EN PRINCIPIO ACTIVO SOLO PORCENTAJE DE EXCESO) POR PRODUCTO. (TIPO 1)
3.2.S.7 3.2.P.8	4111009	MODIFICACIÓN DE PERIODO DE EFICACIA DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (POR PRODUCTO).
3.2.S.4 3.2.P.5	4111019	MODIFICACION DE METODOLOGIA ANALITICA DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA, (POR PRODUCTO)
3.2.P.5	4111020	MODIFICACIÓN DE ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (POR PRODUCTO) (TIPO 1)
3.2.S.6 3.2.P.7	4111021	AUTORIZACIÓN O MODIFICACIÓN DE ENVASE DE PRODUCTO FARMACÉUTICO O PESTICIDA (TIPO, CONTENIDO O INCORPORACIÓN DE ACCESORIO) POR PRODUCTO. (TIPO 1)
3.2.S.2.1 3.2.P.3.1	Código en creación 4111121	**CAMBIO/AMPLIACIÓN FABRICANTE (PRINCIPIO ACTIVO, GRANEL, SEMI-TERMINADO Y SOLVENTE) DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS** CAMBIO/AMPLIACIÓN DE FABRICANTE (SEMIELABORADO, GRANEL. SEMITERMINADO, TERMINADO Y SOLVENTE) **
3.2.S.2 3.2.P.3	4150071 Código en creación	MODIFICACIÓN DE PROCESO PRODUCTIVO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO ** **AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIÓN DE PROCESO DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS (PRINCIPIO ACTIVO O PRODUCTO TERMINADO)**
Módulo 4-5	4111057	NUEVA INDICACION TERAPEUTICA, ESQUEMA POSOLOGICO, O GRUPO ETARIO PARA PRODUCTO FARMACEUTICO, (POR PRODUCTO)

**Estas son las prestaciones actuales, y en negrita las que serán creadas específicamente para modificación de registros biológicos

Para cada prestación el ISP ha emitido formularios e instructivos, que incluyen el código, la glosa y el arancel respectivo. Además, se ha puesto a disposición del usuario diferentes vías de comunicación con esta agencia reguladora, para otorgar orientación técnica, las que incluyen consultas por Oficina de consultas y reuniones técnicas, entre otros.

Para la presentación de modificaciones se cuenta con el sistema GICONA y además con un sistema manual a través de formularios publicados en la página web www.ispch.cl; para los cuales se han implementado instructivos y procedimientos de uso.

Consultas

Cámara de la Innovación Farmacéutica

Solicitud de Modificaciones Menores

Para avanzar con la implementación y/o importación de productos, en el caso de solicitudes de modificaciones menores; ¿Es suficiente realizar el sometimiento al Instituto de Salud Pública (ISP) o es necesario esperar a que dicha institución emita una resolución aprobatoria del trámite?

Considerando que cualquier trámite de Registro o de modificación, además de que en el proceso de evaluación se pueden solicitar mayores antecedentes de completitud y/o aclaración, finalizada la evaluación se puede obtener una resolución que aprueba o rechaza lo solicitado, por lo que se debe esperar a que la Agencia Reguladora emita la resolución ya sea con FEA o con firma manual, la cuál será retirada de forma física en la Sección de Gestión de productos y servicios del ISP

Plazos de Revisión y Aprobación

Considerando la respuesta recibida a la consulta de OIRS Código AO005W0057050; ¿El plazo de 6 meses señalado para la revisión y aprobación de cambios en productos biológicos se aplicará a todo tipo de modificaciones? ¿Habrá adaptaciones de los tiempos dependiendo de la criticidad y tipo de variación (por ejemplo, para modificaciones menores)?

Si bien los tiempos de evaluación están establecidos desde la evaluación de medicamentos de síntesis química, se entiende la complejidad de un medicamento de origen biológico, por lo que sí, se adaptan los tiempos de evaluación dependiendo de la criticidad de la información, complejidad del impacto del cambio, además de el tipo de cambio, además de los antecedentes recibidos para la evaluación, ya que los tiempos donde se solicite completitud o aclaración igual impactan en los tiempos de evaluación.

Consultas

Cámara de la Innovación Farmacéutica

Autorización del ISP

Considerando que el número 4.2 de la guía señala que “Todas las modificaciones, sean estas de las categorías mayores, moderadas o menores deben presentarse al ISP y una vez autorizadas formarán parte del registro sanitario”; ¿Se debe esperar que el Instituto de Salud Pública (ISP) emita una resolución de autorización para cada una de las modificaciones o será creado un nuevo procedimiento que establecerá cómo y cuándo estas han sido aceptadas?

Considerando que cualquier trámite de Registro o de modificación, además de que en el proceso de evaluación se pueden solicitar mayores antecedentes de completitud y/o aclaración, finalizada la evaluación se puede obtener una resolución que aprueba o rechaza lo solicitado, por lo que se debe esperar a que la Agencia Reguladora emita la resolución ya sea con FEA o con firma manual, la cuál será retirada de forma física en la Sección de Gestión de productos y servicios del ISP

Consultas

Cámara de la Innovación Farmacéutica

Interpretación de Variaciones Menores sin sustentos

Para los casos de modificaciones menores en donde la guía estipula que no se requieren sustentos respecto de la presentación de antecedentes; ¿Cómo debe interpretarse la presentación de este tipo de variación?; ¿Acaso se deberá someter a un análisis de riesgo que llevará a cabo la compañía y el Instituto de Salud Pública (ISP) lo considerará aceptado desde que se notifica la recepción de antecedentes?

Toda modificación será evaluada en función de un análisis de riesgo, que realiza la casa matriz, y que ella determina que este cambio menor no impacta en la calidad, seguridad y eficacia del producto.

Una vez determinado esto, es que se refiere que no requiere estudio de sustento, pero por ejemplo, un cambio menor que puede ser cambio en el proveedor de un equipo, este viene con un certificado de sus análisis respectivo, y por lo general se realizan pruebas para corroborar que el equipo presenta el mismo desempeño que el que ya se tenía en el laboratorio, y esta información es suficiente;

Consultas

Cámara de la Innovación Farmacéutica

Respecto a los Cambios Menores

Para las consultas anteriores, se está trabajando en una prestación para la implementación de cambios menores, que son aquellos que no impactan en lo aprobado del registro sanitario y no altere la calidad, seguridad y eficacia del producto biológico, y que sería implementado como una notificación la cual será evaluada o no dependiendo de la decisión que se tome como equipo de trabajo.

Por ahora, si está aprobado por agencias de referencia (por ejemplo como FDA y/o EMA), no es necesario notificar la información de un cambio menor.

Consultas

Cámara de la Innovación Farmacéutica

Tiempos de Aprobación para Cambios Aprobados por Agencias de Referencia

Para modificaciones que hayan sido aprobadas previamente por agencias regulatorias de países de referencia, y, respecto de las cuales se presenten antecedentes que respalden dicho punto; ¿Se considerarán tiempos menores de aprobación?

Toda modificación será evaluada en función de los antecedentes que sean entregados, aunque sean ya modificaciones aprobadas por AR de países de referencia, esta información debe venir en el dossier, de manera actualizada, y toda esta información será informada y parte del Registro una vez aprobada.

No se acelerarán procesos de evaluación debido a que se debe constatar que se encuentre toda la información y que se encuentre de manera conforme, actualizada y que respalde por completo la modificación presentada, además, esta misma servirá de base para la evaluación de futuras modificaciones.

Excepto las del caso de cambios menores ya mencionadas en la diapositiva anterior.

Consultas

Cámara de la Innovación Farmacéutica

Presentación de la Lista Cronológica de Modificaciones

La guía señala que “Para cada modificación aprobada, el titular de registro sanitario deberá mantener y entregar una lista cronológica completa de todas las modificaciones del producto. Esta lista debe incluir una descripción de los cambios, las fechas y las referencias a las validaciones correspondientes, además de los procedimientos operativos estándar”. Sobre esta materia; ¿Existe un formato predeterminado para la entrega de los antecedentes mencionados?, además; ¿En qué momento estos deben ser acompañados?, por último; ¿Formarán parte de la información que debe ser presentada en cada modificación de producto?

Al momento de la solicitud de cambio o modificación de algún aspecto de calidad o terapéutico, se deben presentar los antecedentes completos, donde se incluye esta lista de cambios a implementar y que aspectos afecta, del dossier ya autorizado; para cada uno de los cambios se deben presentar los respectivos antecedentes que respalden la modificación por lo que si, estos deben ser parte de la información que debe ser presentada inicialmente.

No existe un formato, ya que cada casa matriz tiene un formato, pero principalmente son tablas donde se presenta el cambio propuesto, el acápite (del CTD) correspondiente a modificar, el impacto, el nivel de riesgo, y antecedentes que respalden la modificación. Pero esta información depende caso a caso de cada cambio.

Consultas

Cámara de la Innovación Farmacéutica

Habilitación de código arancelario

Al momento de habilitar el nuevo código arancelario (que en este momento están en creación); ¿Se incluirán los documentos que deben ser adjuntados para obtener la aprobación?; ¿Se incluirán/considerarán los tiempos de aprobación diferenciados para cada tipo de modificación?

Todo código arancelario, de toda prestación viene acompañado por una (a) ficha que indica el nombre del trámite, una descripción, detalle, beneficiarios, y el listado de documentos requeridos donde se indicarán los antecedentes mínimos para presentar en esa prestación, el paso a paso para realizar el trámite, el tiempo de realización, vigencia, costo y marco legal. Se debe llenar un (b) formulario donde se indican los antecedentes que se deben presentar y finalmente un (c) instructivo donde se indican todo lo que debe completar para la solicitud de modificación al registro.

Modificaciones terapéuticas

En el punto 6 de la guía se establece que para realizar una modificación terapéutica se debe incluir, entre otros ítems un resumen de los métodos utilizados y los estudios realizados para evaluar el efecto del cambio en la seguridad o eficacia del producto biológico. Sobre esta materia; ¿A qué sección del dossier CTD se refiere?

Módulo 4 y 5 del CTD, donde la modificación terapéutica puede impactar o afectar los estudios pre-clínicos, o puede impactar los estudios clínicos fase I, II o III, eso debe ser descrito por la casa matriz, y respaldar con la información que estime conveniente.

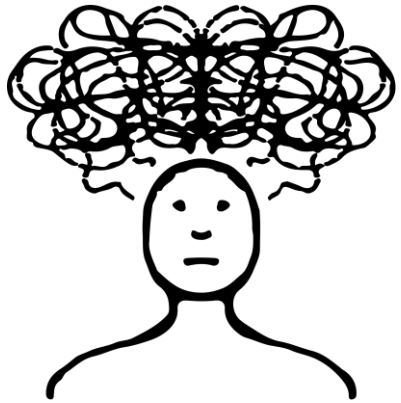
Consultas

Cámara de la Innovación Farmacéutica

Modificaciones editoriales

¿De qué forma deben someterse cambios editoriales? A modo de ejemplo: correcciones de errores ortográficos o numéricos dentro del dossier.

Hasta ahora los cambios editoriales vienen informados de forma tabulada donde se indica la sección del dossier que presenta el error, v/s la forma modificada, además de su respectiva justificación. Y Esto por lo general corresponde a un cambio menor, pero debe ser evaluado caso a caso.



Esperamos que sus dudas sean resueltas!

MARCO REGULATORIO Y REFERENCIAS

1.Decreto con Fuerza de Ley N°725 del Código Sanitario de 1978; Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; http://bcn.cl/2sg8h.

2.Decreto con Fuerza de Ley N°1 que "Determina materias que requieren autorización sanitaria expresa" de 1989; Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; http://bcn.cl/2evwa.

3.Decreto Supremo N°3 de "Reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano", del 2010, y sus posteriores modificaciones; Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; http://bcn.cl/2j4j1

4.Decreto Exento N°28, del 2012, que "Aprueba Norma Técnica N°127 de Buenas Prácticas de Manufactura", Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; relacionada con el Decreto Supremo N°3.

5.Norma Técnica N°170 de "Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinante del 2014; Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública; http://bcn.cl/2q7ju

6.Decreto Exento N°17/19 que modifica Decreto N°27 que aprobó la "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile", que incorpora el anexo N°5: Guía Técnica G-MOVAL 01: "Guía técnica para la presentación de modificaciones a procesos productivos validados de formas farmacéuticas sólidas post demostración de Equivalencia Terapéutica". http://bcn.cl/2m4rf

7.Resolución Exenta N°01746 que aprueba la "Guía para la transferencia tecnológica de procesos productivos farmacéuticos" del 2021, elaborado por el departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del Instituto de Salud Pública de Chile. https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/resoluciones/31185_1746-2021.pdf

8.Código Penal de 1874 actualizado por Ley 21.402 el 2021, Artículo 210, del Ministerio de Justicia. http://bcn.cl/2upuz

9.Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products: WHO Expert Committee on Biological Standardization 2017. Geneva, Https://www.who.int/biologicals/expert_committee/PAC_highlighted_20_Oct_2017.HK.IK.pdf?ua=1

10.Guideline on comparability of biotechnology derived medicinal products after a change in the manufacturing process – non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use. London: European Medicines Agency; 2007 (Document EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006).

11.Good manufacturing practices for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-sixth report. Geneva: World Health Organization; 2016: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 999; http://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_999_FINAL.pdf?ua=1, accessed 8 July 2017).

12.WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 986; http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21464en/s21464en.pdf, accessed 6 July 2017).

13.Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 987; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129494/1/TRS_987_eng.pdf?ua=1&ua=1

14.Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixtieth report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 977; http://www.who.int/biologicals/expert_committee/TRS_977_60th_report.pdf?ua=1

15.Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2017: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 1004; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255657/1/9789241210133-eng.pdf?ua=1

16.Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 993; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/173739/1/9789240694095_eng.pdf?ua=1&ua=1, Accessed 6 July 2017).

17.Questions and answers on post approval change management protocols. Committee for Medicinal Products for Human Use. London: European Medicines Agency; 2012 (Document EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010).

18.WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization; 2003 (WHO/BCT/QSD/2003.01; http://www.who.int/biologicals/publications/en/whotse2003.pdf, accessed 30 November 2014).

19.ICH Q1E guideline. Evaluation of stability data. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2003 https://database.ich.org/sites/default/files/Q1E%20Guideline.pdf

20.ICH Q5C guideline. Stability testing of biotechnological/biological products. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 1995, https://database.ich.org/sites/default/files/Q5C%20Guideline.pdf

21.ICH Q5E guideline. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2004 https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf

22.ICH Q6B guidelines. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria For Biotechnological/Biological Products; 1999, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-b-test-procedures-acceptance-criteria-biotechnological/biological-products-step-5_en.pdf

23.ICH Q8 Pharmaceutical development. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2009. https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf

24.ICH Q9 guideline on quality risk management; Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2005, https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf

NUESTRO EQUIPO

CALIDAD

CMC REVIEWER

SEGURIDAD Y EFICACIA

SAFETY AND EFFICACY

JEFE

BIGBOSS

Contacto

https://siac.ispch.gob.cl/ES/AtencionCiudadana/OIRS

+56 2 2575 5381

www.ispch.cl

jcrisostomo@ispch.cl, ctroncoso@ispch.cl

marathon 1000, ñuñoa, Santiago, Chile

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

100 AÑOS SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

GRACIAS

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Sección Registro de Productos Biológicos

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS