RESPUESTA DEL ESTADO DE CHILE

A LA

COMUNICACIÓN CONJUNTA DE LOS TITULARES DE MANDATOS DE LOS PROCEDIMIENTOS ESPECIALES:

- Sra. Elizabeth Broderick, Presidenta-Relatora del Grupo de Trabajo sobre la discriminación contra las mujeres y las niñas;
- Sr. Dante Pesce, Presidente-Relator del Grupo de Trabajo sobre la cuestión de los derechos humanos y las empresas transnacionales y otras empresas ;
- Sra. Tlaleng Mofokeng, Relatora Especial sobre el derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental.

EN RELACIÓN A LA VIOLACIÓN SISTEMÁTICA DEL DERECHO A LA SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA DE LAS MUJERES Y LAS NIÑAS EN CHILE, EN PARTICULAR EN RELACIÓN CON LA DISTRIBUCIÓN DE PASTILLAS ANTICONCEPTIVAS CON ERRORES DE COMPOSICIÓN.

RESPUESTAS ELABORADAS POR:

- Ministerio de Salud
- Instituto de Salud Pública (ISP)
- Central Nacional de Abastecimiento (CENABAST)

Anexos disponibles en: http://aplicacionesweb.cenabast.cl/transparenciaactiva/archivos/Archivos/Anexos.rar

L Bases y modificaciones: http://aplicacionesweb.cenabast.cl/transparenciaactiva/archivos/Archivos/Bases y modificaciones.rar

A. ANTECEDENTES PRELIMINARES

Se recibió en el Ministerio de Salud el Oficio Nº 606 Corr. Anual 51.363 del 10 de junio de 2021, que *"Remite Comunicación Conjunta derechos sexuales y reproductivos de la mujer y solicita respuesta"*, a propósito de una Comunicación Conjunta remitida por la Oficina de la Alta Comisionada de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos, a través de la cual se solicita colaboración al Gobierno de Chile para clarificar la situación que se relata en el documento, relativa a asuntos de derechos a la salud sexual y reproductiva, "en particular, en relación con la distribución de pastillas anticonceptivas con errores de composición".

Para la elaboración de esta Minuta se requirió a la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST) y al Instituto de Salud Pública (ISP) -quienes también se encontraban en la distribución del Oficio de la Dirección de Derechos Humanos- que nos remitieran la información que de acuerdo a sus competencias les corresponde, con el fin de entregar como Sector una respuesta coordinada.

B. INFORMACIÓN ENTREGADA POR LA CENTRAL NACIONAL DE ABASTECIMIENTO (CENABAST)

ANTECEDENTES DE LA LICITACIÓN

En la Comunicación Conjunta se afirma lo siguiente:

> *"También se evidencia una negligencia por parte del Estado chileno en cuanto a las adjudicaciones de licitaciones a los laboratorios en cuestión, particularmente al laboratorio Silesia, titular del Registro Sanitario de las pastillas Anulette CD. Lo anterior, teniendo en cuenta que este laboratorio ya había tenido problemas en el pasado".*

Al respecto, es menester señalar lo siguiente:

1. La adquisición del producto se realizó por medio de una licitación pública a través del Portal de Mercado Público, a saber: www.mercadopublico.cl, ID 5599-118-LR19, Código Unitario 100000132 y con la siguiente glosa de compra: "*ANTICONCEPTIVO ORAL 28 GRAGEAS O COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21 DE ETINIL ESTRADIOL/ LEVONORGESTREL 0,03/0,15 MG Y 7 DE PLACEBO) BLISTER 1 CICLO. COTIZAR POR CICLO".*

2. Para esta licitación se utilizaron las Bases de Licitación 341/2016 y sus modificaciones[1], las cuales están aprobadas por la Contraloría General de la República.

[1] https://www.cenabast.cl/wp-content/uploads/2017/09/BASES-341-Cenabast.pdf

3. A continuación, se encuentra el historial de fechas de la licitación:

Fecha de Creación	18-10-2019
Fecha de Publicación	18-10-2019
Fecha de Cierre	20-11-2019
Fecha de Acto de Apertura Electrónica	21-11-2019
Fecha Inicio de Preguntas	18-10-2019
Fecha Final de Preguntas	28-10-2019
Fecha de Adjudicación	25-02-2020

4. Se recibieron ofertas de 2 proveedores, las cuales se validaron administrativamente según se detalla:

Fecha de Apertura	21/11/2019 10:00

Detalle de Apertura

Proveedor	Nombre Oferta	Aceptar/Rechazar Requisitos
Grunenthal Chilena - Casa Matriz	ANULETTE CD X 28	Oferta Aceptada
Socofar Division Munnich	SOCOFAR - MCC	Oferta Aceptada

5. Las 2 ofertas validadas administrativamente, también fueron validadas técnicamente, lo cual se realizó con apego estricto a las Bases de Licitación[2]:
   a. Tal como se indica en el Capítulo II Del producto Licitado de las bases en comento, la oferta se realizó a través del llenado del Anexo 2A (Ver Anexo[3] 1 página 7).
   b. En la apertura de las ofertas, de acuerdo a lo indicado en las bases en el Capítulo VI De la Apertura Técnica y Económica de las Ofertas, punto 1 (Ver Anexo 1 página 10).
   c. Asimismo, en la Modificación de las Bases Administrativas 341 de 2018, Resolución Afecta 258 de 2018, que incluye nueva Tabla relativa a "Productos Farmacéuticos y/o Cosméticos (Ver Anexo 2, página 3).
   d. Por otro lado, para dar cumplimiento a lo indicado en los puntos precedentes, el proveedor adjuntó a su oferta correctamente los siguientes antecedentes (Check list):

• **Anexo N° 2, completo**
• **Registro Sanitario vigente y sus respaldos por resoluciones ISP**
a) Nombre producto ofertado
b) N° de registro Vigente
c) Unidad de despacho ofertada
d) Nombre fabricante Autorizado
e) País de Fabricación
f) Indicar si es refrigerado

[2] Idem.
[3] http://aplicacionesweb.cenabast.cl/transparenciaactiva/archivos/Archivos/Anexos.rar

• **Adjuntar Anexo 11**
• **Retiro del mercado del producto ofertado**
• **Cumplimiento de requisitos de EQT (2,2) Evaluación**

e. Todo lo mencionado puede verificarse en: https://www.mercadopublico.cl/BID/Modules/POPUPS/ViewBidAttachment.aspx?enc=CWq0qIjW95JX%2bSo242MLYT56HE78v8hkpAjVeAb1mL2zI%2fIzDrtHOhWBbTYLFqjsIapO5ri7ojZQLGmvgvjFgq%2fSnO4NdLW8Nbk70aIpr1XhTdWtvhLWamf1gyPbEqGlCjraVsRGeFrlFXTYUtyIfw%3d%3d

Adjuntos Agregados a la Oferta

Sel.	Anexo	Tipo	Descripción	Tamaño	Acciones
☐	Anulette CD GTIN 7800020187490.pdf	Anexos Técnicos de Oferta	Anulette CD GTIN 7800020187490.pdf	52 Kb	Ver
☐	MODIFICACION ENVASE 5.pdf	Anexos Técnicos de Oferta	MODIFICACION ENVASE 5.pdf	360 Kb	Ver
☐	ANEXO_N°_2-8 Anulette.xlsx	Anexos Técnicos de Oferta	ANEXO_N°_2-8 Anulette.xlsx	17 Kb	Ver
☐	GMP-AND-2018-04.pdf	Anexos Técnicos de Oferta	GMP-AND-2018-04.pdf	254 Kb	Ver
☐	AUT. TITULAR DE REGISTRO (SIL a GRU) 14.11.19 ANULETTE.pdf	Anexos Técnicos de Oferta	AUT. TITULAR DE REGISTRO (SIL a GRU) 14.11.19 ANULETTE.pdf	351 Kb	Ver
☐	RENUEVASE N°REGISTRO.pdf	Anexos Técnicos de Oferta	RENUEVASE N°REGISTRO.pdf	56 Kb	Ver
1 2 3 4					

ANEXOS DE LA LICITACIÓN[4]

1. Anexo 2A del Check List (Ver Anexo 3).
2. Información de registro sanitario vigente para dar cumplimiento a las letras a) y b) del Check List (Ver Anexo 4).
3. Información de registro sanitario vigente para dar cumplimiento c) del Check List (Unidad de despacho ofertada) (Ver Anexo 5).
4. Información de registro sanitario vigente para dar cumplimiento d) y e) del Check List (Nombre de fabricante y país de fabricación) (Ver Anexo 6).
5. Información de registro sanitario vigente para dar cumplimiento f) del Check List (Indica que no es refrigerado) (Ver Anexo 7).
6. Anexo 11 del Check List (Ver Anexo 8).

[4] http://aplicacionesweb.cenabast.cl/transparenciaactiva/archivos/Archivos/Anexos.rar

7. Respecto al retiro del mercado del producto ofertado indicado en el Check list, la modificación de las Bases Administrativas 341/2018, Resolución Afecta 258 de 2018, Capítulo VI De la Apertura Técnica y Económica de las Ofertas, punto 1.1 indican que:

   "Si el registro ofertado ha sido objeto de retiro instruido del mercado, de una o más de sus series y/o lotes, por parte de la autoridad sanitaria competente, en los 12 meses anteriores a la fecha de cierre de recepción de ofertas. Cenabast acreditará tal situación mediante información recibida a través de oficina de partes o a partir de la fecha de su publicación por el Instituto de Salud Pública de Chile, en www.ispch.cl.

   En caso de alzamiento de retiro instruido por parte de la autoridad sanitaria en el periodo señalado, el oferente podrá entregar documento emitido por el ISP con dicha resolución, en la oficina de partes de Cenabast dirigido a Dirección Técnica, a fin de dejar admisible la oferta". (Ver Anexo 2 página 3)

   I. En el historial de la licitación se puede verificar que la fecha de cierre de recepción de ofertas es 22-11-2019:

3. Etapas y plazos

Fecha de cierre de recepción de la oferta: 20-11-2019 16:00:00

Fecha de Publicación: 18-10-2019 12:10:58

Fecha inicio de preguntas: 18-10-2019 20:00:00

Fecha final de preguntas: 28-10-2019 17:30:00

Fecha de publicación de respuestas: 04-11-2019 17:30:00

Fecha de acto de apertura técnica: 21-11-2019 10:00:00

Fecha de acto de apertura económica (referencial): 21-11-2019 10:00:00

Fecha de Adjudicación: 25-02-2020 10:14:51

Fecha de entrega en soporte físico No hay información

Fecha estimada de firma de contrato No hay información

Tiempo estimado de evaluación de ofertas No hay información

Extensión automática del plazo de ofertas:

Se estableció para esta licitación que: "Si a la fecha de recepción de ofertas, se han recibido 2 o menos propuestas, **el plazo de cierre se ampliará automáticamente en 2 días hábiles**, por una sola vez, bajo las condiciones establecidas en el artículo 25, inciso octavo, del Reglamento de la ley 19.886."

Disponible en link:
https://www.mercadopublico.cl/Procurement/Modules/RFB/DetailsAcquisition.aspx?qs=c3qa6ge37WzdJU+aIBqJnA==

II. Al revisar los retiros sanitarios que afectan al registro ofertado F-11458 se indica que, en el período que comprende este registro, **no** hay retiros del mercado instruidos ni voluntarios de este registro Sanitario.

   i. Si se revisa en la página web de www.ispch.cl, se observa que no hay publicación de retiros.

   ii. CENABAST para poder incluir este punto realiza un seguimiento a las publicaciones de alertas sanitarias en la página del ISP, manteniendo paralelamente la información de manera interna. Para el registro en cuestión, solo aparecen las alertas de retiro del año 2020 (fecha posterior al cierre de recepción de ofertas).

ADJUDICACIÓN

El proceso licitatorio se efectúa acorde a lo establecido en la Ley de Compras N°19.886[5] y su Reglamento, contenido en el Decreto N° 250 de 2004, y bajo las Bases de Licitación. La adjudicación es determinada por la Comisión de Adquisiciones, siendo al proveedor mejor evaluado y que presenta una oferta conveniente para el Estado. Si la oferta es validada administrativa y técnicamente, no existe herramienta alguna que permita dejar fuera al respectivo oferente, lo cual puede ser catalogado inclusive como una barrera de entrada e ir en contra del principio de libre competencia, así como del principio de estricta sujeción a las bases.

Esta adjudicación se realizó en www.mercadopublico.cl con fecha 25 de febrero de 2020, siendo la oferta de Grünenthal la mejor evaluada y adjudicándose la licitación mediante la Resolución Afecta N° 024 de fecha 30 de enero de 2020, debidamente aprobada (tomada de razón) por parte de Contraloría General de la República (Ver Anexo 9).

[5] http://bcn.cl/2f72u

Por otra parte, se menciona en la Comunicación Conjunta lo siguiente:

"Limitaciones sistémicas al acceso a anticonceptivos
Según la información recibida, también existen en el país problemas sistémicos en cuanto al acceso a métodos anticonceptivos El estallido social de octubre de 2019 y el estado de emergencia vigente ese mes impactaron las prestaciones de servicios de salud y se evidenciaron barreras adicionales para el acceso a productos y servicios de salud sexual y reproductiva. Durante el mes de octubre de 2019, se comenzó a reportar en el Estado de Chile una preocupante escasez de suministros médicos en materia de salud sexual y reproductiva, como consecuencia de la situación sociopolítica. En efecto, el 14 de noviembre de 2019, el Ministerio de Salud decretó Alerta Sanitaria en seis regiones del país, incluyendo Tarapacá, Antofagasta, Valparaíso, Maule, Metropolitana y Araucanía, y en las provincias de Concepción en la región de Biobío y de Llanquihue en Los Lagos. Dicha escasez de suministros incluyó métodos barrera como condones y pastillas anticonceptivas, y también de mifepristona y misoprostol para la práctica de la interrupción voluntaria del embarazo. La compleja situación en materia de acceso a la IVE en Chile, así como la escasez de productos anticonceptivos efectivos se ha visto aún más impactada en el último año por motivos del COVID-19. Según encuestas realizadas por una ONG, la principal dificultad de acceso se debió a la falta de stock de medicamentos y productos, seguida por dificultad de acceso debido a que el lugar elegido no se encuentra prestando servicios y, finalmente, una tercera dificultad consistió en el aumento al precio de los anticonceptivos. Además, de acuerdo con una solicitud de información realizada por una ONG el 1 de abril de 2020, la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST) informó el 20 de mayo de 2020 que desde el mes de abril no se habían distribuido anticonceptivos orales combinados ni anticonceptivos orales de progestina sola. Además, los 140 establecimientos respecto de los cuales el CENABAST reportó información, no recibieron anticonceptivos orales durante el mes de mayo. La escasez de suministros incluyó los medicamentos de misoprostol y mifepristona para la práctica de la interrupción voluntaria del embarazo, como se indicó anteriormente. El 1 de abril de 2020 una ONG solicitó al CENABAST y a la Subsecretaría de Redes Asistenciales información sobre el stock de Misoprostol, mifepristona y anticonceptivos disponible en los servicios de salud hasta marzo, así como su distribución programada de enero a diciembre. El 20 de mayo el CENABAST informó que el Misoprostol no se había distribuido en los servicios de salud del país desde el mes de marzo, lo que quiere decir que 71 establecimientos no habían recibido Misoprostol -medicamento esencial para proveer un servicio que está garantizado por ley- en abril y mayo. Por otra parte, sobre el stock de mifepristona, también medicamento esencial para la interrupción voluntaria del embarazo y el cual debe estar asegurado aún en contextos de crisis sanitaria, las organizaciones de la sociedad civil recibieron del CENABAST únicamente una respuesta parcial donde no se especifican las cantidades solicitadas, las cantidades entregadas o las fechas de distribución. En consecuencia, no es posible confirmar que los establecimientos de salud cuenten con las cantidades mínimas para ejecutar el procedimiento."

Respecto de la escasez de suministros médicos en materia de salud sexual, se adjunta cumplimiento de los meses octubre, noviembre y diciembre de 2019 (Ver Anexos 20; 21 y 22). También, se adjunta la distribución de los productos de la Ley Nº 21.030[6], sobre Interrupción Voluntaria del Embarazo en tres causales (IVE) de los años 2020 y 2021 (ver Anexo 18).

Por otra parte, la Comunicación Conjunta señala lo siguiente:

> *"6. Por favor, proporcione información sobre: (i) bajo cuáles criterios se han adjudicado las licitaciones públicas a los laboratorios que proveen las pastillas anticonceptivas ofrecidas en los servicios públicos, a saber, Laboratorios Silesia; (ii) cómo se realiza el control de calidad de las pastillas anticonceptivas que son liberadas para consumo, ya sea a través de servicios públicos de salud o comercialización en farmacias; y (iii) información sobre la ruta de distribución de los anticonceptivos defectuosos que fueron entregados por el Ministerio de Salud, para poder medir el impacto en embarazos de forma previa y posterior a la distribución."*

Al respecto, se puede informar lo que se menciona a continuación:

(i) Como ya se señaló anteriormente, el proceso licitatorio se efectúa acorde a lo establecido en la Ley de Compras N° 19.886 y su Reglamento, contenido en el Decreto N° 250 de 2004, y bajo las Bases de Licitación en comento. La adjudicación es determinada por la Comisión de Adquisiciones, siendo al proveedor mejor evaluado según lo establecido en las bases de licitación y que presenta la oferta más conveniente para el Estado.

(ii) Respecto del control de calidad que realizó la CENABAST de las pastillas anticonceptivas, se informa que las Bases 341, en su Capítulo XII De los Ingresos y Certificación de los productos, punto 1.6, el proveedor debe adjuntar una serie de documentacion técnica, en específico un Boletín de análisis de control de calidad nacional de cada lote o serie, con la leyenda *"cumple con las especificaciones"* o *"aprobado"* (Ver Anexo 1 página 21 y 22).

Hay que mencionar además, que en el proceso de certificación (Ver Anexo 1 y sus modificaciones) de lotes que se efectúa, para el pedido de compra 4500020925, el proveedor informó a CENABAST por sistema, la disponibilidad de stock de los lotes B20034A y B20035A, en fechas y cantidades, como se describen en la siguiente tabla:

Proveedor	Nombre Proveedor	ID Propuesta	Documento compras	Fecha de entrega	Material	Texto breve de objeto de inspección	Lote	Fecha de caducidad	Cantidad lote	Unidad medida bas	Centro	Registro ISP. Materia
91871000	LABORATORIOS SILESIA S.A.	5599-367-CT19	4500020925	01-04-2020	500010187	ANULETTE CD 28 CM CAJ 10 CI	B20034A	31-01-2022	**7685**	CAJ	5000	F-11458
91871000	LABORATORIOS SILESIA S.A.	5599-367-CT19	4500020925	01-05-2020	500010187	ANULETTE CD 28 CM CAJ 10 CI	B20034A	31-01-2022	**6216**	CAJ	5000	F-11458
91871000	LABORATORIOS SILESIA S.A.	5599-367-CT19	4500020925	01-05-2020	500010187	ANULETTE CD 28 CM CAJ 10 CI	B20035A	31-01-2022	**12990**	CAJ	5000	F-11458

De acuerdo a la revisión documental, los certificados de análisis para cada lote presentados por el proveedor demuestran cumplimiento de los controles realizados (Ver Anexo 16 y 17).
En cuanto a la alerta de retiro de este producto, esta se realizó con fecha 24 de agosto de 2020 y se publicó en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2020/08/Scan26-08-

[6] http://bcn.cl/2fd6u

2020-180913.pdf (Ver Anexo 10).
Es por ello que la Divisón Técnica Farmacéutica de CENABAST, replicó esta alerta al Departamento de Clientes de la Institución, para difusión en los establecimientos de salud (Ver Anexo 11).
Luego el ISP publicó otra alerta ampliando los lotes involucrados, la cual se encuentra disponible en https://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2020/09/Scan07-09-2020-081104.pdf (Ver Anexo 12).
Posteriormente el ISP decide suspender el Registro Sanitario N° 11.458, correspondiente al medicamento Anulette CD, comprimidos recubiertos de titularidad de Laboratorios Silesia S.A., mediante las Resoluciones Exentas N° 3676 y 3677, ambas del Instituto de Salud Pública (Ver Anexo 13 y 14).
Finalmente, el ISP mediante la Resolución Exenta N° 4921, de fecha 24.11.2020 alza la suspensión de Registro Sanitario F-11.458, decretado mediante la resoluciones individualizadas en el párrafo anterior (Ver Anexo 15).

(iii) Se adjunta ruta de la distribución de Anulette, que es información entregada por el proveedor, quien es el responsable de la trazabilidad del fármaco (Ver Anexo 19).

C. INFORMACIÓN ENTREGADA POR EL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA (ISP)

En respuesta a la primera pregunta, es necesario aclarar algunos aspectos sobre el sistema regulatorio nacional en materia de control sanitario de los medicamentos.

I.1. Marco normativo aplicable en la especie:

El artículo 59 literal b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1 de 2005 del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley Nº 2.763 de 1979 y de las Leyes Nº 18.933 y Nº 18.469[7], prescribe que serán funciones del Instituto de Salud Pública, entre otras, ejercer las actividades relativas al control de calidad de medicamentos, alimentos de uso médico y demás productos sujetos a control sanitario, las que comprenderán, en lo pertinente:

> "*1.- Autorizar la instalación de laboratorios de producción químico-farmacéutica e inspeccionar su funcionamiento; 2.- Autorizar y registrar medicamentos y demás productos sujetos a estas modalidades de control, de acuerdo con las normas que determine el Ministerio de Salud; 3.- Controlar las condiciones de internación, exportación, fabricación, distribución, expendio y uso a cualquier título, como asimismo, de la propaganda y promoción de los mismos productos, en conformidad con el reglamento*".

[7] http://bcn.cl/2fcqq

El Código Sanitario[8], por su parte, dispone que el ISP es 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 dicho Código y sus Reglamentos. Asimismo, el Código establece una norma sumamente relevante para la discusión y que es fundamental, que es la siguiente:

> Artículo 127°, inciso tercero: *Todo laboratorio de producción farmacéutica deberá contar con sistemas de control y de aseguramiento de la calidad independientes entre sí, a cargo de diferentes profesionales, los que deberán tener alguno de los títulos y especializaciones referidos precedentemente, según el caso. Estos sistemas deberán asegurar el cumplimiento de los requerimientos contemplados en las buenas prácticas de manufactura y de laboratorio que a su respecto se aprueben por resolución ministerial, según el tipo de actividad productiva que haya sido autorizada para el establecimiento.*

A nivel reglamentario, el Decreto Supremo Nº 3, de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano[9] (en lo sucesivo simplemente Decreto Nº 3), contiene en su artículo 3 una disposición idéntica a las indicadas en los párrafos precedentes.

Por otra parte, dicho Reglamento contiene otras disposiciones de particular relevancia que rezan en el siguiente tenor:

> Art. 173°, inciso segundo: La *responsabilidad por la calidad de los productos corresponderá a los fabricantes, importadores, distribuidores, expendedores o tenedores a cualquier título, según corresponda y en lo que fuere pertinente.*

> Artículo 174°, inciso primero: *Toda persona natural o jurídica, propietaria de un establecimiento que actúe como fabricante de productos farmacéuticos, deberá adoptar un sistema de control de calidad que asegure el cumplimiento de las especificaciones de producción, de las materias primas y de producto terminado, a través de la realización de los análisis correspondientes.*

> Artículo 178°: *Los requerimientos de calidad de las especialidades farmacéuticas serán los establecidos en las especificaciones del producto y los métodos de control que se utilizarán serán los aprobados al otorgarse el respectivo registro sanitario o en sus modificaciones posteriores.*

[8] http://bcn.cl/2f8kr
[9] http://bcn.cl/2f8qc

Artículo 159°: *La persona natural o jurídica propietario del establecimiento, cuando corresponda, responderá junto con el Director Técnico de la correcta distribución o expendio, a cualquier título, de los productos que el establecimiento fabrique o importe, así como de la publicidad e información que se haga de los mismos.*

Artículo 223°: *Las infracciones a las disposiciones del presente reglamento serán sancionadas por el Instituto, previa instrucción del respectivo sumario sanitario, de acuerdo a lo señalado en este decreto y en conformidad a lo dispuesto en el Libro X del Código Sanitario y legislación sanitaria complementaria.*

I.2. Sobre cómo es jurídicamente improcedente, en este caso, atribuir responsabilidad al fiscalizador, por los hechos del fiscalizado:

En efecto, es posible presumir que los hechos que originaron las fallas a la calidad que experimentó el producto farmacéutico Anulette CD comprimidos recubiertos, son de única responsabilidad del titular de dichos registros, es decir, de su fabricante y de quien los liberó, distribuyó y comercializó, debiendo la autoridad sanitaria fiscalizar y perseguir las eventuales responsabilidades que pudieran existir; y esto último es precisamente lo que el Instituto de Salud Pública de Chile está llamado a realizar, al habérsele facultado para iniciar los sumarios sanitarios que se estimen procedentes para determinar si en ese actuar existe o no una vulneración de la normativa.

El sistema de registro sanitario consagrado en el Código Sanitario y en el Decreto Supremo Nº 3, es de aquellos en los que el solicitante presenta un dossier, donde consta toda la información que se detalla en los artículos 28 y siguientes del Decreto Nº 3, de modo de constatar que el producto farmacéutico acredita seguridad, calidad y eficacia, a diferencia de otros sistemas implementados en otros países, donde la presentación de antecedentes puede ocurrir en la medida que se vayan obteniendo por parte del titular, u otros donde el registro es automático y se revisa su suficiencia posteriormente a través de actividades de fiscalización. En nuestro país no es así; de modo que una vez que la totalidad de los antecedentes indicados en la normativa precitada son revisados por las distintas instancias técnicas del Instituto, se emite una Resolución que concede el registro sanitario del producto, proceso en el cual no es posible omitir una etapa, o registrar un medicamento en que falten uno o varios de aquellos requisitos. De ello, es posible concluir que nuestro legislador ha optado por concentrar la intensidad de la actuación del Estado en el otorgamiento del registro sanitario, en aras de que sea en dicha etapa que los futuros titulares acrediten la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico.

A mayor abundamiento, corresponde precisar que, en general, tratándose de un producto farmacéutico de aquellos de síntesis química -como son los anticonceptivos en discusión-

la legislación no contempla ningún tipo de control de calidad que el Instituto de Salud Pública deba realizar una vez obtenido el registro. No ocurre lo mismo con los productos farmacéuticos biológicos, como son, por ejemplo, las vacunas o algunos antibióticos, para los cuales esta autoridad sanitaria debe realizar un control de calidad para cada lote, como establece el artículo 183 de la citada norma reglamentaria. Por tanto, tratándose de productos biológicos, el legislador ha querido que sea el propio Estado quien dé garantía de aquéllos y como una manera de controlar el riesgo, ha establecido que sea él mismo (a través del ISP) quien realice el mencionado control de serie, no contemplando dicha instancia para los productos farmacéuticos de síntesis química, como los anticonceptivos.

Lo señalado, además de sustentarse en un criterio de riesgo, también tiene como respaldo argumentos de índole económico y de eficiencia, pues no es razonable ni materialmente posible pretender que el Instituto realice un control no establecido en la normativa sanitaria vigente y que, además, interviniera en el proceso productivo de todos los medicamentos que circulen en el país hasta su liberación.

Una vez que el producto farmacéutico es registrado, corresponde al titular del registro y a sus responsables técnicos dar fe de que éste se elabore, produzca, importe, libere, distribuya y expenda, cumpliendo con las especificaciones del producto y con las buenas prácticas de manufactura, de almacenamiento y de distribución, tal como consta en los artículos 148 y siguientes del Decreto Nº 3 y demás normas citadas, disposiciones en las que se establece específicamente la responsabilidad de cada uno de los técnicos que intervienen en el proceso y que son aquellas que el ISP persigue por medio de la instrucción de sumarios sanitarios.

Lo que sí establece la legislación vigente es que, en caso de existir una denuncia o se verifique algún incumplimiento en el contexto de los planes de fiscalización aleatoria que este Instituto realiza a todos los establecimientos que le corresponde controlar -entre laboratorios de producción, de control de calidad, droguerías, depósitos y almacenes de medicamentos- el Instituto debe tomar las medidas de resguardo de la población e investigar las presuntas infracciones, conforme las disposiciones del Código Sanitario y demás reglamentos complementarios, que es precisamente lo que se ha hecho, tal como se da cuenta en la próxima respuesta de esta minuta.

I.3. En relación a las afirmaciones técnicas señaladas en la Comunicación Conjunta, es necesario precisar lo siguiente:

- Respecto a lo indicado en el documento en la página 2, segundo párrafo, -pastillas anticonceptivas con defectos de composición- se debe precisar que el tenor de los defectos que dieron origen a los retiros del mercado de los productos que menciona en su presentación (Anulette CD, Minigest-15, Minigest-20 y Conti-Marvelon 20) son diversos y no tienen que ver con errores de composición. A mayor abundamiento, los defectos

presentados por el producto Anulette CD tienen relación con problemas generados en la fase de envasado del producto (cambio de ubicación de comprimidos y/o falta de comprimidos en alveolos, etc.); los de Conti-Marvelon 20, también se encuentran relacionados con problemas de envasado, por un defecto de impresión de la secuencia de administración en el aluminio de los *blisters*, mientras que en el caso de los productos Minigest-15 y Minigest-20, la causa que originó los retiros voluntarios fue con ocasión de resultados de estudios de estabilidad *on-going* (realizados durante la etapa de comercialización de los productos) efectuados por el fabricante de acuerdo a lo establecido en la normativa sanitaria, que indican que en un tiempo determinado, se detectó que algunos resultados del ensayo de valoración eran inferiores a los especificados para los principios activos. Cabe hacer presente que los motivos de los retiros de mercado se encuentran especificados en las correspondientes alertas de retiro, las que están publicadas en la página web del Instituto de Salud Pública de Chile, www.ispch.cl.

- El documento menciona que, desde agosto de 2020, el ISP ha retirado 27.689 blisters defectuosos de anticonceptivos y más adelante señala que hay 276.890 blisters defectuosos desde el 2019. Al respecto, corresponde aclarar dichas cifras:

    a. El número de blisters indicados, 27.689, coincide con el número de cajas (estuche clínico) que fueron distribuidas de los 2 lotes retirados de Anulette CD, en que cada una contenía, a su vez, 10 blisters.

    b. La cifra antes señalada sólo se refiere a los 2 lotes de Anulette CD retirados y no incluye a los demás productos anticonceptivos retirados del mercado el 2020 que se mencionan en la presentación.

    c. No necesariamente la cantidad de blisters que fueron retirados eran defectuosos, sino que estos fueron sacados de circulación en razón de las medidas preventivas adoptadas por el Instituto, a partir de un número acotado de productos defectuosos. La cantidad de unidades retiradas fue de 17.052 unidades.

  Adicionalmente, es preciso aclarar que el ISP no es quien ejecuta materialmente el retiro del mercado de los productos, siendo la autoridad encargada de ordenar al titular del registro sanitario para que realice el referido retiro del producto, tal como ocurre en todas las agencias reguladoras de alta vigilancia, debiendo controlar que aquello se realice. Asimismo, si bien los retiros voluntarios son informados por el titular al ISP, de igual manera se emite la alerta correspondiente para conocimiento y difusión.

- En relación a lo señalado en el cuarto párrafo de la página 2 del documento, donde se

indica que para los productos Minigest-15 y Minigest-20, "…*De acuerdo con lo reportado por el ISP, mientras éste se encontraba realizando estudios de estabilidad, identificó que, en estas dos marcas de anticonceptivos, la cantidad de principios activos incluidas en las dosis finales no era correlativa con el registro aprobado por la institución*", es necesario aclarar que fue el titular de ambos productos, Laboratorios Andrómaco S.A., quien comunicó al Instituto con fecha 30 de septiembre del año 2020 la decisión de realizar el retiro voluntario del mercado de ambos productos, en cumplimiento con lo establecido en el punto 6 de la Norma Técnica Nº 127 de Buenas Prácticas de Manufactura, aprobada por el Decreto Supremo Nº 159 del 11/04/2013, del Ministerio de Salud, al artículo 71 numeral 3 del Decreto Supremo Nº 3, del año 2010, del Ministerio de Salud y a la Resolución Exenta Nº 5173, del año 2016, del Instituto de Salud Pública, vigente en ese entonces (derogada por la actual Resolución Exenta Nº 3853, del 14 de septiembre de 2020). La decisión fue adoptada por el titular, a raíz de los resultados de los estudios de estabilidad en tiempo real realizados por éste, en los cuales se detectaron resultados de ensayo de valoración inferiores a los especificados para los principios activos etinilestradiol y gestodeno, situación que impactó a los lotes D19129A y D19130A del producto Minigest-15; y resultados de ensayo de valoración inferior al especificado para el principio activo etinilestradiol, situación que impactó el lote D19132A del producto Minigest-20.

Respecto a la frase: "*luego es el Laboratorio Andrómaco S.A. Chile quién termina de componer la pastilla*", es necesario precisar que los productos farmacéuticos Minigest-15 y Minigest-20 son fabricados completamente en Chile por Laboratorios Andrómaco S.A., siendo los principios activos empleados para su elaboración, importados desde China.

- Relativo a por qué se determinó que bastaba un examen visual del producto Anulette CD comprimidos recubiertos (página 2, párrafo 6), "*en lugar de proponer pastillas alternativas seguras para las mujeres y adolescentes afectadas*", resulta del todo necesario recalcar que el defecto presentado corresponde a aquellos que son detectables visualmente, al revisar si presentaba cambio de ubicación de comprimidos con principio activo (color amarillo) y/o placebo (color azul) y/o falta de comprimidos en alvéolos, considerando que los colores azul del placebo y amarillo de los comprimidos activos tienen un lugar específico, numerado en la configuración del blíster. Así, para un profesional en la dispensación, es fácilmente detectable la ausencia de un comprimido en su lugar, o bien, el cambio de su ubicación, por lo que luego de esta revisión los establecimientos asistenciales entregaron a las usuarias únicamente los blisters con comprimidos que no presentaban defectos y esta posibilidad fue instaurada únicamente para evitar que las mujeres abandonaran sus tratamientos, dado que gestionar la adquisición y distribución de un producto alternativo, no podía hacerse con la celeridad que permitiera cubrir las necesidades, además que el cambio masivo del producto anticonceptivo igualmente habría, por una parte, incrementado el riesgo de embarazos no deseados, por la

inestabilidad hormonal que pudiera haber provocado este cambio de tratamiento en una cantidad no determinada de mujeres, y, por otro, requerido del uso de un método adicional, por esta misma razón.

En otras materias, consideramos importante destacar que se debe tener presente que la eficacia de los anticonceptivos no es del 100%, siendo relevante recalcar que los anticonceptivos durante su uso ideal son considerados muy efectivos, con una tasa de 0,1 embarazos cada 100 mujeres durante los primeros 12 meses de uso (atribuibles a una falla intrínseca del anticonceptivo). Sin embargo, durante el "uso típico" de este tipo de método, por situaciones que incluyen el uso incorrecto, el uso no sistemático y las fallas técnicas del método, su efectividad baja, aumentando la tasa de embarazos a 6 a 8 por cada 100 mujeres en el primer año de uso. Esto significa que 92-94 de cada 100 mujeres que usan anticonceptivos orales (ACO) no quedarán embarazadas (Fuente: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/2018.01.30_NORMAS-REGULACION-DE-LA-FERTILIDAD.pdf).

Por otra parte, se reitera que el defecto presentado por el producto Anulette CD podría permitir una fácil detección por las usuarias de consumo habitual, ya que los colores, azul del placebo y amarillo de los comprimidos activos, tienen un lugar específico numerado en la distribución en el blíster, y al estar familiarizado con su uso, la no presencia del comprimido en su lugar, o bien, el cambio de ubicación, podría levantar la sospecha de irregularidades del producto a las usuarias.

Es posible afirmar, por lo anterior, que es poco probable que antes de agosto de 2020 hubiesen existido problemas de calidad asociados a los productos reportados, dado que no se presentaron denuncias de profesionales de centros de salud o de usuarias anteriores a la fecha indicada, al tratarse de una falla de calidad visualmente evidente.

- Respecto a la aseveración de la *"demora en sacar de circulación los blisters defectuosos"*, haciendo mención a los casos de mujeres que denunciaron embarazo, es necesario especificar que las acciones fueron realizadas de manera oportuna, de acuerdo a los antecedentes que se tuvieron en conocimiento en los meses de agosto y septiembre de 2020. Al ISP ingresaron oficialmente 3 denuncias de Anulette CD, por fallas a la calidad que mencionaban embarazos, Ref. N° 8708/20 del 30/09/2020 (lote B20035, retirado), Ref. N° 1667/21 del 09/03/2021 (lote B20034, retirado) y Ref. N° 1772/21 del 12/03/2021 (que no indicaba lote). El ISP publicó las alertas de retiro oportunamente, además de notas informativas (28 de agosto de 2020, 29 de agosto de 2020 y 4 de septiembre de 2020, respectivamente).

- Respecto a la atribución de los defectos a una *"falta de supervisión y vigilancia de las*

autoridades sanitarias del Estado chileno, de los laboratorios encargados de la producción y comercialización de las pastillas anticonceptivas" que se menciona en el documento, debemos especificar que los laboratorios farmacéuticos de producción están sujetos a fiscalizaciones periódicas por parte de este Instituto, en las que se realiza verificación de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución, dentro de otros requisitos dispuestos en la normativa sanitaria vigente. Para ello, se desarrollan diversos programas, en que los establecimientos son priorizados de acuerdo a diversos criterios, entre los cuales se considera el riesgo sanitario. De esta manera, estos programas garantizan que los laboratorios productores de medicamentos en Chile sean inspeccionados, al menos una vez cada 3 años conforme a lo establecido en la legislación sanitaria, por lo que la afirmación referida no es efectiva, ya que el Instituto ha fiscalizado y supervisado a los establecimientos de producción y comercialización, de manera constante y oportuna y en cada ocasión que ha sido requerido. En el caso del laboratorio farmacéutico de producción Laboratorios Andrómaco S.A., fabricante de los productos Minigest-15, Minigest-20 y Anulette CD, se informa que:

- La última inspección de Buenas Prácticas fue realizada en junio de 2021.

- Durante los años 2019 y 2020 se realizaron 41 y 24 fiscalizaciones, respectivamente, al laboratorio farmacéutico de producción, por distintos alcances.

- Los procesos inspectivos a los establecimientos farmacéuticos no tienen como fin identificar productos defectuosos, sino verificar que las instalaciones y procedimientos implementados funcionen de acuerdo a cómo está previsto y declarado, lo cual, de ser así, disminuye el riesgo de liberar un producto con defectos de calidad, pero no lo elimina totalmente, por lo que existen diversos mecanismos de control y detección en etapas de comercialización del producto, dentro de los que se encuentran los programas de control de estantería y los portales de denuncia. Este último mecanismo permitió, en este caso, la detección del problema que nos ocupa.

En lo que respecta a la pregunta 2, a saber, el ámbito sancionador, habiendo realizado una serie de diligencias investigativas previas por parte del Subdepartamento de Inspecciones del ISP, se determinó la procedencia de ordenar la instrucción de un sumario sanitario en contra de Laboratorios Silesia S.A., por su responsabilidad en la liberación, comercialización y distribución del producto farmacéutico, y en contra de Laboratorios Andrómaco S.A., como fabricante del mismo, lo que se materializó en la Resolución Exenta Nº 3758, del 10 de septiembre de 2020, proceso en el cual se dictó sentencia a través de la

Resolución Exenta Nº 537, del 10 de febrero del presente año, en el que se aplicaron multas de 500 unidades tributarias mensuales a ambos laboratorios y 100 unidades tributarias mensuales –respectivamente- a tres responsables técnicos de Laboratorios Andrómaco, totalizando 1.300 unidades tributarias mensuales en multas (1.300 UTM). Con posterioridad, se dictó la Resolución Exenta Nº 1368, de 5 de abril del año en curso, en la que se rechazó el recurso de reposición interpuesto por el apoderado de los sumariados.

Es importante aclarar al respecto, que la naturaleza jurídica del sumario sanitario es únicamente determinar responsabilidades y eventuales sanciones, de acuerdo con el artículo 174 del Código Sanitario, que establece un tope máximo legal de 1.000 UTM (aproximadamente 70 mil dólares) para las sanciones pecuniarias, sin perjuicio de que se tomen medidas sanitarias previas a la sentencia sumarial, tal como se indica en la respuesta precedente. Actualmente existe en el Congreso un proyecto de Ley (Boletín 9914-11) que, entre otras materias, busca aumentar el umbral económico de las multas aplicables, pero, mientras ello no ocurra, el ISP debe ajustarse a los márgenes actuales.

Por otro lado, el ISP no puede, a través de un procedimiento administrativo, determinar indemnizaciones para las personas que aleguen ser víctimas de un hecho que genere responsabilidad. Dicha función, como en todo Estado de Derecho, recae exclusivamente en los Tribunales de Justicia. Así, la Constitución Política de la República, en su artículo 76, dispone: A*rtículo 76.- La facultad de conocer de las causas civiles y criminales, de resolverlas y de hacer ejecutar lo juzgado, pertenece exclusivamente a los tribunales establecidos por la ley. Ni el Presidente de la República ni el Congreso pueden, en caso alguno, ejercer funciones judiciales, avocarse causas pendientes, revisar los fundamentos o contenido de sus resoluciones o hacer revivir procesos fenecidos.*

Atendido el ámbito de competencia que el legislador ha asignado al Instituto, conforme las disposiciones legales y reglamentarias reseñadas, es posible apreciar que los procedimientos adoptados por el ISP al tomar conocimiento de las presuntas infracciones en las que habrían incurrido los Laboratorios Silesia S.A. y Andrómaco S.A., se han ajustado a la normativa sanitaria vigente. En ese sentido, tanto el Código Sanitario como el Decreto Nº 3 radican en los laboratorios farmacéuticos la responsabilidad de que las partidas de medicamentos que importen o fabriquen, tengan la calidad adecuada. He ahí que el legislador ha utilizado el verbo “asegurar”, para referirse al rol de garante que tiene esta industria en la correcta distribución de sus productos.

A propósito de ese rol de garante, la doctrina y la jurisprudencia han señalado que los sectores regulados, de acuerdo a su experticia, deben cumplir con los estándares adecuados. Así, por ejemplo, se ha sostenido que *“Al analizar la legislación regulatoria, se puede constatar que gran parte de estas normas, cuyo incumplimiento es la causa que motiva la puesta en acción de las facultades sancionadoras de los órganos administrativos sectoriales, están configuradas de manera que imponen a los administrados regulados una*

serie de obligaciones dentro del marco de las actividades que desarrollan (…) Estas exigencias típicas y objetivas de cuidado que se establecen, a fin de cautelar la gestión de intereses generales en materias especialmente reguladas, colocan a los entes objeto de fiscalización en una especial posición de obediencia respecto a determinados estándares de diligencia, cuya inobservancia puede dar lugar a la aplicación de las sanciones respectivas" (…) Al ser el legislador, o bien la autoridad pública, según el caso, quien viene en establecer el deber de cuidado debido en el desempeño de las actividades tipificadas, cabe asimilar el principio de culpabilidad del Derecho Administrativo Sancionador al de la noción de la culpa infraccional, en la cual basta acreditar la infracción o mera inobservancia de la norma para dar por establecida la culpa; lo cual se ve agravado en los casos que se trate de sujetos que cuenten con una especialidad o experticia determinada, donde el grado de exigencia a su respecto deberá ser más rigurosamente calificado"[10].

En respuesta a la tercera pregunta (página 10), es posible señalar, que con fecha 6 de agosto del año 2020, se recibió una primera denuncia del Centro de Salud Familiar (CESFAM) Piedra del Águila, relativa al producto farmacéutico Anulette CD comprimidos recubiertos, Registro ISP Nº F-11458, en específico a la serie B20034A, indicándose que en varios blísteres había alvéolos vacíos, alvéolos con comprimidos triturados, dos comprimidos en un alvéolo, entre otros. Con posterioridad, el día 2 de septiembre del mismo año, se recibió una nueva denuncia, esta vez del CESFAM Apoquindo, en que se indica que el mismo producto farmacéutico, en su serie B20035, presenta 6 blísteres con rotura de comprimidos, comprimidos incompletos, alvéolos vacíos, etc. Cabe señalar que previo a que los antecedentes de esta última denuncia ingresaran al ISP, el titular del producto puso en conocimiento al ISP de los defectos presentados en el lote B20035 y notificó el retiro del mercado voluntario de dicho lote, con fecha 3 de septiembre de 2020.

Con ocasión de estos hallazgos y teniendo en cuenta que el artículo 58 N° 2 del Decreto Nº 3 establece que todo registro sanitario puede ser suspendido *"Si se presentaren fallas a calidad del producto en dos series"*, se dictó la Resolución Exenta Nº 3676, del 4 de septiembre del año 2020, que suspendió el Registro Sanitario del producto aludido, fijándose en ella que en el plazo de 60 días, el titular debía demostrar evidencia de la recalificación del equipamiento utilizado en el envasado primario y secundario, junto a la revalidación del proceso de fabricación hasta el envasado secundario; todo ello bajo el apercibimiento contemplado en la letra c) del artículo 59 del mismo Reglamento, que faculta a cancelar los Registros Sanitarios cuando habiendo sido estos suspendidos, no hayan subsanado los motivos que originaron dicha medida en el plazo concedido.

[10] Cordero Vega, Luis, "Lecciones de Derecho Administrativo". Editorial Legal Publishing Chile, 2015. Pág. 503-504. Sentencia de la Excma. Corte Suprema rol N° 24245-2014. Asimismo, las siguientes sentencias de la Excma. Corte Suprema: 24.233-2014; 24.262-2014; 1498-2013, entre otras.

Dicha Resolución fue modificada con posterioridad por medio de la Resolución Exenta Nº 3677, de la misma fecha, en que se aclara un error de transcripción en la serie del producto objeto de la medida y en la Resolución Exenta Nº 3701, de 8 de septiembre de la misma anualidad, en la que se autorizó a los Servicios de Salud y establecimientos de atención primaria que mantengan stock del producto, a dispensarlo, realizando previamente una inspección visual de los blíster al momento de distribuirlos a la población, bajo responsabilidad de los profesionales a cargo y del Director del establecimiento; ello, atendida la solicitud recibida desde la División de Atención Primaria de la Subsecretaría de Redes Asistenciales, del Ministerio de Salud, en que hacía presente que la medida adoptada en la Resolución Exenta Nº 3676 afectaba aproximadamente a 380.871 mujeres bajo control con dicho producto farmacéutico. Así, considerando que los defectos detectados en los productos en cuestión eran verificables con una simple revisión visual del blíster por parte de quien lo dispensa, hacían plausible mantener la provisión a dichas usuarias del medicamento en cuestión, bajo esas condiciones. En este aspecto, es relevante señalar que la Norma General Técnica N° 12 *"Guía Orientaciones para la organización y funcionamiento de la atención farmacéutica en atención primaria de salud",* respalda esta decisión, pues, define, dentro de los servicios farmacéuticos, la dispensación, indicando que *"La atención del paciente en el establecimiento de salud finaliza con la entrega de medicamentos, (y por ello) merece especial atención la dispensación. Por tal razón es necesario desarrollar sistemas de dispensación que permitan dar seguridad en la entrega, conservar la calidad de los fármacos, dar seguimiento en el cumplimiento de la farmacoterapia de pacientes crónicos y brindar la información necesaria para el cumplimiento de la indicación médica"*, y señalando, dentro de las obligaciones de los Servicios de Salud, *"Elaborar los procedimientos y supervisar su cumplimiento para la dispensación, preempaque de medicamentos e información al paciente"*, explicitando, dentro de las funciones del Director del establecimiento, *"Velar por el cumplimiento de las normas y procedimientos",* siendo finalmente clara en indicar que en la unidad farmacéutica (farmacia o botiquín asistencial, según sea el caso) deben *"Verificar el contenido del envase, su etiqueta y lo indicado en la receta"* (pto. 5.6 de las funciones). Así, y tomando en cuenta que los establecimientos de atención primaria de salud cuentan con profesionales químicos farmacéuticos con competencias y capacidades adecuadas para el ejercicio de dispensación, el ISP autorizó que estos profesionales de la salud hicieran la inspección visual de los blísters de estos productos previo a ser despachados. Todo ello porque, como se dijo, los químicos farmacéuticos, y su personal a cargo, auxiliares paramédicos y técnicos de nivel superior, estarían en condiciones de ejecutar esta tarea y contribuir, de esta forma, a reducir el impacto que podría haber tenido, alternativamente, la prolongación de la cuarentena establecida para los lotes no comprometidos en la falla a la calidad detectada. Cabe hacer presente que, con fecha 24 de noviembre de 2020, se dictó la Resolución Exenta Nº 4921, por medio de la cual se alzó la medida de suspensión del Registro Sanitario en cuestión, al haberse cumplido las condiciones establecidas por la

autoridad al suspender el registro.

En relación al retiro del mercado de los productos Minigest-15 Comprimidos recubiertos (series D19129A y D19130A) y Minigest-20 Comprimidos recubiertos (serie D19132A), el titular comunicó al Instituto de Salud Pública con fecha 30 de septiembre de 2020 la decisión de realizar el retiro voluntario del mercado de ambos productos. A la fecha no se han recibido denuncias por fallas a la calidad de estos productos.

En el caso del producto Conti-Marvelon 20 Comprimidos recubiertos, se recibió la notificación de retiro voluntario del titular de este producto con fecha 10 de octubre de 2020, procediendo a emitir la alerta del mercado, la cual fue publicada en la página web del ISP con fecha 22 de octubre de 2020.

Respecto de la cuarta pregunta (página 10), se informa que el período de eficacia para los productos registrados se otorga de acuerdo a los resultados de los estudios de estabilidad realizados al producto.

Los requisitos de estos estudios de estabilidad se describen en la *"Guía para la realización y presentación de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos en Chile",* aprobada en el año 2006 mediante Resolución Exenta Nº 1773, del Instituto de Salud Pública, y cuya elaboración se basó en las entonces vigentes *"Stability testing of new drugs substances and products (ICH) 2002 y Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms"* (Informe N°34: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations).

Explicando brevemente lo anterior, la exigencia consiste en presentar estudios para 3 lotes a tiempo real, para zonas 1 y 2 (25°C + 2°C y 60 % HR + 5 % HR). Si no hay resultados a tiempo real (completo), se debe presentar al menos los resultados de 6 meses, agregando 6 meses de evaluación en condiciones aceleradas (40°C + 2°C y 75 % HR + 5 % HR) en cada envase solicitado. Cuando se trata de una nueva molécula en Chile, además, se debe presentar estudios de degradación forzada para describir rutas de degradación del principio activo.

El otorgamiento del período de eficacia según el estudio de estabilidad es parte de la evaluación de los antecedentes de registro y, posteriormente, se puede ampliar hasta un máximo de 5 años, en la medida en que se van entregando los resultados a tiempos superiores a 24 meses.

Los estudios de calidad son parte del módulo 3 del formato de presentación de antecedentes de registro que, tal como para el CTD (Common Technical Document) corresponde al módulo de antecedentes de calidad. Por lo tanto, la revisión y determinación del período de eficacia a otorgar, es realizada por evaluadores de los

antecedentes de calidad de los sub-departamentos a cargo de las solicitudes de registro, ya sea por procedimiento ordinario o simplificado, según si corresponde a solicitudes de registro de productos de innovación o similares a otros registrados (genéricos, multifuentes, bioequivalentes), respectivamente.

Luego de establecido el periodo de eficacia del producto, y de acuerdo a lo dispuesto en las Buenas Prácticas de Manufactura (aprobadas en nuestro país mediante Decreto Exento N° 159/2013), los fabricantes deben realizar estudios de estabilidad durante la comercialización de los productos. Estos estudios de estabilidad *on going* son solicitados durante las inspecciones rutinarias realizadas para verificación de cumplimiento de las Buenas Prácticas de manufactura. Cabe destacar que esto aplica a todo producto farmacéutico registrado que circule en el territorio nacional, no sólo a productos farmacéuticos clasificados como anticonceptivos.

La autoridad encargada de evaluar los antecedentes de calidad y de fiscalizar su cumplimiento es el Instituto de Salud Pública, a través del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, el que cuenta con los Sub-Departamentos de: Autorizaciones y Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos y Registro Sanitario de Productos Bioequivalentes, para los procesos de autorización, y los Sub-Departamentos de Inspecciones y Laboratorio Nacional de Control, para los procesos de fiscalización y verificación de la calidad de los productos.

En respuesta a la sexta pregunta, punto ii (página 10), de acuerdo a lo establecido en la normativa sanitaria vigente en Chile (Arts. 32°, 173° y 174°, entre otros, del D.S. 03/2010 del Ministerio de Salud), es el titular del Registro Sanitario el responsable de la realización del control de calidad y aprobación/liberación del producto terminado para su comercialización. En ese contexto, y a modo de ejemplo, es Laboratorios Andrómaco S.A., la entidad responsable de la calidad de los productos Minigest-15 (series D19129A y D19130A) y Minigest-20 (serie D19132A).

Junto a lo anterior, se informa que para el caso de productos farmacéuticos fabricados en el territorio nacional, el fabricante debe realizar los análisis de control de calidad de manera de dar cumplimiento a las especificaciones de producto terminado aprobadas en el Registro Sanitario del producto, siguiendo la metodología de análisis declarada en el Registro Sanitario y cumpliendo con las Buenas Prácticas de Laboratorio aprobadas por Decreto Exento Nº 543/2012 como Norma Técnica Nº 139 del Ministerio de Salud. En el caso de los productos farmacéuticos importados al territorio nacional, el titular debe realizar, adicionalmente al control de calidad realizado en origen para su liberación previa, los análisis de control aprobados en sus especificaciones de producto terminado del Registro Sanitario del producto. Estos análisis deben ser realizados en un laboratorio farmacéutico de control de calidad autorizado para estos fines, siguiendo los mismos

requerimientos indicados para el fabricante nacional, a excepción de aquellos casos en que el titular del producto farmacéutico solicita de manera formal al Instituto de Salud Pública, la eximición total o parcial de los análisis de control de calidad, lo cual es evaluado y resuelto mediante Resolución.

Respecto del punto iii) de la misma pregunta, en relación a la ruta de distribución de los lotes B20034A y B20035 del producto farmacéutico Anulette CD Comprimidos recubiertos afectos a retiro del mercado, se informa que estos fueron distribuidos a solicitud de la CENABAST, desde Laboratorios Andrómaco S.A. a Droguería Novofarma, siendo este establecimiento el encargado de la distribución a los Servicios de Salud.

En respuesta a la séptima pregunta, en relación a proporcionar información sobre cualquier medida adoptada desde las organizaciones técnicas del Estado, y particularmente en lo que dice relación con las garantías de no repetición de una situación similar, a continuación, se detallan las acciones más significativas para monitorizar de manera objetiva esta familia de medicamentos en particular (anticonceptivos orales) en el mercado chileno. Como contexto general, el Instituto de Salud Pública, como Agencia Reguladora de Medicamentos, tiene facultades para regular, fiscalizar y tomar acciones de vigilancia sanitaria de manera activa o pasiva sobre la industria farmacéutica frente a eventos que puedan ser interpretados como una señal de que pudiese haber problemas en una determinada área de los productos que están bajo su regulación, con el fin de garantizar a la población un acceso a medicamentos eficaces y de calidad.

En relación a las actividades que el ISP, a través de su Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED), ha iniciado durante el año 2021 con el fin de dar garantías de no repetición de las señales de alerta detectadas con los anticonceptivos orales, se pueden mencionar las siguientes:

A. **Programa de Vigilancia para Control de Productos en el Mercado:** Como parte de la ejecución de las funciones del Laboratorio Nacional de Control, que forma parte del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, se ha establecido un programa de vigilancia para controlar productos en el mercado sobre la base de criterios de riesgo específicos, al azar, o en ocasiones debido a emergencias de salud pública (subproceso control de estantería). En base a los resultados analíticos obtenidos de este programa -que no es nuevo en los procesos de inspección del ISP- se tomarán todas las medidas sanitarias plausibles para garantizar que los medicamentos disponibles en el mercado sean de buena calidad, seguros y aptos para tratar o prevenir problemas de salud.

   Debido al inusual aumento de los retiros del mercado de productos farmacéuticos anticonceptivos durante el año 2020, el Instituto de Salud Pública, a través del

referido Laboratorio Nacional de Control, realizó la evaluación de la implementación del control de anticonceptivos dentro del Programa Control de Estantería (PCE) para el año 2021; para esto, se procedió a realizar la evaluación basada en criterios de riesgo sanitario (impacto sanitario; estabilidad; denuncias a la calidad; genéricos disponibles, entre otros), utilizando como base el listado de productos comercializados entregado por la Unidad de Análisis y Vigilancia Sanitaria (AVISA) del Departamento ANAMED y el Sub-Departamento de Innovación, Desarrollo, Transferencia Tecnológica y Evaluación de Tecnologías en Salud, del Departamento Agencia Nacional de Dispositivos Médicos, Innovación y Desarrollo (ANDID). Al aplicar la evaluación de riesgo, los productos agrupados como anticonceptivos ponderaron 4,8 puntos, quedando por sobre los productos de la Estrategia Nacional de Salud del Ministerio de Salud para ser incluidos dentro del PCE, al ser comparado con los productos que está planificado controlar en el año 2021.

Con el fin de llevar a cabo esta vigilancia en el mercado, se realizaron los siguientes levantamientos y presupuestos, a ser implementados a contar del segundo semestre de 2021, una vez superados algunos aspectos de disponibilidad de recursos:

Factibilidad Analítica	Año de ejecución	Presupuesto
• 114 productos "con factibilidad analítica" por disponer de método de ensayo (basado en USP - Registro Sanitario) disponer comercialmente de estándares farmacopéicos y contar con el equipamiento analítico[11]. • 120 productos que corresponden a 2.160 ensayos analíticos.	2021	• $55.392.629 • Incluye equipamiento ($16.956.682), estándares farmacopéicos ($31.508.643), reactivos y material de laboratorio ($6.927.304).
• 102 productos "con factibilidad analítica condicional" (equipo en acondicionamiento operacional)	2022	• En elaboración

Los ensayos que se aplicarán a estos productos son los siguientes:

[11] Cabe hacer presente que el equipamiento para esta labor ya fue adquirido. Durante el mes de julio se instaló un gabinete de bioseguridad y aire de sustancias peligrosas, después de lo cual se dará inicio a los análisis. En el mes de junio se solicitaron los primeros estándares farmacopéicos que abarcan 70% de los productos a analizar. Ya se recibieron las primeras muestras.

i.- Análisis Críticos (cuantitativos)	• Identidad del o los principios activos. • Valoración del o los principios activos. • Uniformidad de dosis del o los principios activos. • Disolución del o los principios activos. • Impurezas o Sustancias relacionadas. • Recuento microbiano (solo para productos inyectables, implantes o dispositivos intrauterinos).
ii.- Análisis Descriptivos	• Aspecto. • Descripción. • Friabilidad. • Dureza. • Dimensiones. • Humedad.
iii.- Análisis documental (aspectos regulatorios)	• Rótulos. • Fórmula. • Folleto paciente (ausencia/presencia). • Fecha de vencimiento. • Metodología analítica. • Especificaciones Técnicas.

Finalmente, los productos farmacéuticos que contienen los siguientes principios activos o combinaciones de ellos, que serán evaluados por este programa vigilancia durante el segundo semestre del año 2021 y todo el año 2022, son:

2021	2022
• Didrogesterona • Estradiol • Estrógenos Conjugados • Medroxiprogesterona • Etinilestradiol – Levonorgestrel • Desogestrel • Dienogest • Estradiol – Dienogest • Estradiol – Medroxiprogesterona • Estradiol – Noretisterona	• Drospirenona • Gestodeno • Estradiol (hemihidrato) • Estradiol cipionato • Estradiol valerato • Estradiol Benzoato • Clormadinona acetato • Etinilestradiol • Ciproterona acetato

• Etinilestradiol – Etonogestrel • Etonogestrel • Levonorgestrel • Linestrenol • Nomegestrol • Progesterona • Estradiol – Ciproterona • Estradiol – Drospirenona • Etinilestradiol – Clormadinona • Etinilestradiol – Desogestrel • Etinilestradiol – Dienogest • Etinilestradiol – Drospirenona • Etinilestradiol – Gestodeno • Drospirenona • Estradiol – Didrogesterona • Estradiol – Nomegestrol • Etinilestradiol – Norelgestromina • Ulipristal • Estradiol - Algestona Acetofenida • Estradiol – Trimegestona • Estrógenos Conjugados - Bazedoxifeno	

B. **Programa de fiscalización de anticonceptivos 2021:** A cargo del Sub-Departamento de Inspecciones del ISP; de manera de obtener un mayor impacto, tanto en cobertura de productos, como en la criticidad de los mismos, se han seleccionado titulares/fabricantes de anticonceptivos, considerando los siguientes criterios:

- Últimas fiscalizaciones de Buenas Prácticas de Manufactura a los laboratorios fabricantes nacionales de anticonceptivos.
- Denuncias de calidad de productos farmacéuticos anticonceptivos en los últimos dos años y resultados de dichas investigaciones.
- Información de retiros del mercado de anticonceptivos.
- Información general de anticonceptivos registrados, régimen y estado de comercialización.
- Distribución de productos farmacéuticos anticonceptivos a través de la red asistencial pública.

Considerando lo anterior, el programa del año 2021 está conformado por fiscalizaciones

presenciales a los laboratorios farmacéuticos que fabrican anticonceptivos en Chile y fiscalizaciones telemáticas a titulares de registro sanitario que importan anticonceptivos. En ambos casos, se fiscalizarán aspectos relacionados con validación de procesos productivos, implementación de revisión anual de producto (RAP) para anticonceptivos, revisión de estudios de estabilidad *on going*, auditorías de producto, instalaciones (si corresponde), entre otros aspectos. Cabe destacar que el programa se inició con la realización de la fiscalización presencial a Laboratorios Andrómaco S.A.

D. INFORMACIÓN DEL MINISTERIO DE SALUD

El Ministerio de Salud se ha referido a los asuntos consultados en la Comunicación Conjunta de la Alta Comisionada de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos en diversas ocasiones. Por lo anteriormente expuesto, se adjunta el Oficio Ordinario A/103 Nº 2646 del 28 de julio de 2021, que da *"Respuesta al Ord. Nº 870, Sobre fármacos anticonceptivos orales que han debido ser retirados de circulación por defectos en su composición"* que remitió el Dr. Enrique Paris, Ministro de Salud a la Ministra de la Mujer y Equidad de Género, doña Mónica Zalaquett Said y el Oficio Ordinario A/103 Nº 1790 del 14 de mayo del 2021, que da *"Respuesta a Carta abierta por la salud sexual y reproductiva de fecha 6 Noviembre 2020",* enviada por el Dr. Enrique Paris, Ministro de Salud al Colegio de Matronas y Matrones de Chile-Regional Metropolitano y a la Red Chilena de Profesionales por el Derecho a Decidir.