

REGLAMENTO OBTENCION REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS

Acuerdo Ministerial 385

Registro Oficial Edición Especial 1011 de 12-jul.-2019

Estado: Vigente

No. 00385-2019

LA MINISTRA DE SALUD PUBLICA

CONSIDERANDO:

Que, la Constitución de la República del Ecuador, en el artículo 3, numeral 1, atribuye como deber primordial del Estado garantizar, sin discriminación alguna, el efectivo goce de los derechos establecidos en ella y en los instrumentos internacionales, en particular la salud;

Que, la citada Constitución, en el artículo 32, dispone: "La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, precaución y bioética, con enfoque de genera y generacional.";

Que, la Norma Suprema, en el artículo 361, ordena al Estado ejercer la rectoría del Sistema Nacional de Salud a través de la Autoridad Sanitaria Nacional, responsable de formular la política nacional de salud, y de normar, regular y controlar todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector;

Que, la Norma Constitucional, en el artículo 363, establece como una de las responsabilidades del Estado: "7. Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces (...)";

Que, la Ley Orgánica de Salud, en el artículo 4, prevé que la Autoridad Sanitaria Nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de dicha Ley; siendo obligatorias las normas que dicte para su plena vigencia;

Que, la Ley Orgánica de Salud, en su artículo 6, prevé entre las responsabilidades del Ministerio de Salud Pública: "(...) 18.- Regular y realizar el control sanitario de la producción, importación, distribución, almacenamiento, transporte, comercialización, dispensación y expendio de (...) medicamentos y otros productos para uso y consumo humano (...)";

Que, la invocada Ley Orgánica de Salud, en el artículo 137, dispone: "Están sujetos a la obtención de registro sanitario los medicamentos en general en la forma prevista en esta Ley, productos biológicos, productos naturales procesados de uso medicinal, productos dentales, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos de diagnóstico, fabricados en el territorio nacional o en el exterior, para su importación, comercialización, dispensación, y expendio. (...)";

Que, la Ley Ibidem, en el artículo 138 prescribe: "La Autoridad Sanitaria Nacional, a través de su entidad competente otorgará, suspenderá, cancelará o reinscribirá, la notificación sanitaria o el

registro sanitario correspondiente, previo el cumplimiento de los trámites requisitos y plazos señalados en esta Ley y sus reglamentos, de acuerdo a las directrices y normas emitidas por la entidad competente de la autoridad sanitaria nacional, la cual fijará pago de un importe para la inscripción y reinscripción de dicha notificación o registro sanitario.

(...) La Autoridad Sanitaria Nacional ejercerá control administrativo, técnico y financiero de la entidad competente, referida en el primer inciso de este artículo, y monitoreará anualmente los resultados de la gestión para los fines pertinentes.

El informe técnico para el otorgamiento del registro o notificación sanitaria, según corresponda, deberá ser elaborado por la entidad competente de la autoridad sanitaria nacional

Los análisis de calidad del control posterior, deberán ser elaborados por la autoridad competente de la autoridad sanitaria nacional, y por laboratorios, universidades y escuelas politécnicas, previamente acreditados por el organismo competente, de conformidad con la normativa aplicable, procedimientos que están sujetos al pago del importe establecido por la entidad competente de la autoridad sanitaria nacional";

Que, el Reglamento a la Ley Orgánica de Salud, expedido mediante Decreto Ejecutiva No. 1395, publicado en el Registro Oficial No. 457 de 30 de octubre de 2008, en el artículo 19 prevé: "La Autoridad Sanitaria Nacional emitirá las directrices y normas administrativas necesarias respecto a los procedimientos para el otorgamiento, suspensión, cancelación o reinscripción del Registro Sanitario.";

Que, mediante Decreto Ejecutivo No. 996, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 618 de 13 de Enero del 2012, se reformó el "Reglamento a la Ley Orgánica de Salud", incluyéndose el siguiente artículo innumerado a continuación del artículo 8: "**Art. ...**- El Registro Sanitario concedido podrá ser reinscrito previa solicitud suscrita por el titular del mismo, que deberá ser presentada con al menos noventa (90) días de anticipación a la fecha de su vencimiento. Para el caso de Registros Sanitarios de productos que durante su período de vigencia no hubieren sufrido cambios o modificaciones en su inocuidad o uso previsto, y que no hubieren sido objeto de suspensión por parte de la autoridad sanitaria, la reinscripción se realizará automáticamente, sin más requisitos que la presentación de la solicitud respectiva por parte de su titular, en la cual se deberá dejar expresa constancia de que no se encuentra incurso en ninguna de las dos situaciones antes señaladas.";

Que, el Estatuto del Régimen Jurídico y Administrativo de la Función Ejecutiva - ERJAFE, en el artículo 99, prevé que los actos normativos podrán ser derogados o reformados por el órgano competente para hacerlo cuando así se lo considere conveniente; entendiéndose como reformado tácitamente un acto normativo en la medida en que uno expedido con posterioridad contenga disposiciones contradictorias o diferentes al anterior;

Que, mediante Decreto Ejecutivo No. 1290, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 788 de 13 de septiembre de 2012, se creó la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, como persona jurídica de derecho público, con independencia administrativa, económica y financiera, adscrita al Ministerio de Salud Pública, organismo técnico encargado de la regulación, control técnico y vigilancia sanitaria de entre otros productos de los medicamentos en general, así como de los establecimientos sujetos a vigilancia y control sanitario establecidos en la Ley Orgánica de Salud y demás normativa aplicable, exceptuando aquellos de servicios de salud públicos y privadas;

Que, a través de Decreto Ejecutivo No. 703 publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 534 de 01 de julio de 2015, se creó la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Preparada - ACESS, como un organismo técnico administrativo, adscrito al Ministerio de Salud Pública, con personalidad jurídica de derecho público, autonomía administrativa, técnica, económica, financiera y patrimonio propio; institución encargada de ejercer la regulación técnica, control técnico y la vigilancia sanitaria de la calidad de los servicios de salud públicos, privados y

comunitarios con y sin fines de lucro, de las empresas de salud y medicina prepagada y del personal de salud;

Que, mediante Decreto Ejecutivo No. 8 de 24 de mayo de 2017, publicado en el Segundo Registro Oficial Suplemento No. 16 de 16 de junio de 2017, el Presidente de la República del Ecuador nombró a la doctora María Verónica Espinosa Serrano Ministra de Salud Pública;

Que, con Acuerdo Ministerial Nro. 3344 publicado en el Registro Oficial No. 21 del 24 de junio del 2013, el Ministerio de Salud Pública expidió el "Reglamento para la Obtención del Registro Sanitario, Control y Vigilancia de Medicamentos Biológicos para Uso y Consumo Humano";

Que, con memorando Nro. VGVS-2019-0475-M de 25 de abril de 2019, y memorando Nro. VGVS-2019-0807-M de 01 de julio del mismo año la Viceministra de Gobernanza y Vigilancia de la Salud, remitió a la Coordinación General de Asesoría Jurídica el informe técnico pertinente y solicitó la elaboración del presente Acuerdo Ministerial; y,

Que, con el objeto de mejorar el proceso para la Obtención del Registro Sanitario de medicamentos biológicos, tomando como referencia estándares internacionales a ser aplicados en el otorgamiento de dicho registro, a fin de promover la disponibilidad y acceso a estos productos en el mercado nacional, en beneficio de la salud pública, es necesario reformar y codificar el "Reglamento para la Obtención del Registro Sanitario, Control y Vigilancia de Medicamentos Biológicos para Uso y Consumo Humano".

EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES CONCEDIDAS POR EL ARTICULO 154, NUMERAL 1 DE LA CONSTITUCION DE LA REPUBLICA DEL ECUADOR Y POR EL ARTICULO 130 DEL CODIGO ORGANICO ADMINISTRATIVO.

ACUERDA:

EXPEDIR LA REFORMA Y CODIFICACION DEL "REGLAMENTO PARA LA OBTENCION DEL REGISTRO SANITARIO, CONTROL Y VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS BIOLOGICOS PARA USO Y CONSUMO HUMANO"

CAPITULO I

OBJETO, ALCANCE Y AMBITO DE APLICACION

Art. 1.- El presente Reglamento tiene como objeto, normar y controlar y vigilar en el país, la elaboración y comercialización de los medicamentos biológicos para uso y consumo humano, a fin de garantizar su calidad, seguridad y eficacia, así como establecer el procedimiento general para la obtención del Registro Sanitario.

Art. 2.- Las disposiciones del presente Reglamento se aplicarán a los medicamentos biológicos para uso y consumo humano de producción nacional, importados y los que provengan de donaciones, así como para la regulación de los procesos administrativos, técnicos y legales referentes a su manufactura, control de calidad, importación, exportación y comercialización.

Art. 3.- Se consideran como medicamentos biológicos para uso y consumo humano a los siguientes:

1. Vacunas.
2. Hemoderivados procesados y afines.
3. Medicamentos biotecnológicos y biosimilares.
4. Otros biológicos como:
 - a) Alérgenos de origen biológico.
 - b) Sueros inmunes.
 - c) Otros que la Autoridad Sanitaria determine, previo al cumplimiento de los requisitos establecidos

para su categorización.

CAPITULO II DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 4.- Para la fabricación, importación, comercialización, dispensación y expendio de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, se requiere de forma obligatoria obtener el respectivo Registro Sanitario.

El Certificado de Registro Sanitario se emitirá a nombre de un titular de Registro Sanitario, que será el responsable de su utilización y tendrá un formato único aprobado por la Autoridad Sanitaria Nacional.

Art. 5.- Para obtener el Registro Sanitario de un medicamento biológico para uso y consumo humano, el solicitante presentará a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, una solicitud individual por cada forma farmacéutica y concentración de los principios activos, la misma que contendrá la información prevista en el instructivo para este Reglamento.

Art. 6.- Al formulario de solicitud, se adjuntará la siguiente documentación del medicamento biológico en conformidad con lo establecido en el instructivo emitido por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, el cual deberá ser elaborado siguiendo las recomendaciones establecidas en el Documento Técnico Común (M4 Common Technical Document - CTD por sus siglas en inglés) del Consejo Internacional para la Armonización (International Council for Harmonisation - ICH (por sus siglas en inglés).

En el caso de que el sistema de Ventanilla Unica Ecuatoriana - VUE no permita ingresar toda la información descrita en el presente artículo, el solicitante entregará la misma de manera digital a la ARCSA.

La información del medicamento biológico constará en cinco módulos:

Módulo 1: Información administrativa e información de prescripción.

Módulo 2: Resúmenes de los documentos técnicos comunes.

Módulo 3: Información de calidad.

Módulo 4: Informes de estudios no clínicos.

Módulo 5: Informes de estudios clínicos.

La documentación mínima a presentar en cada uno de los módulos es la siguiente:

MODULO 1: INFORMACION ADMINISTRATIVA E INFORMACION DE PRESCRIPCION

1.1 Índice del módulo:

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

1.2 Características del medicamento:

1.2.1. Nombre del (de los) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (IFA): debe(n) presentarse según Denominación Común Internacional (DCI) y código de acuerdo al Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC por sus siglas en inglés).

1.2.2. Nombre comercial: corresponde al nombre con que se comercializará el medicamento biológico en el país.

1.2.3. Composición: fórmula completa cualitativa y cuantitativa, expresada en unidades de peso o volumen del sistema métrico decimal o en unidades convencionales reconocidas internacionalmente,

especificando por dosis o unidad posológica.

1.2.4. Forma farmacéutica.

1.2.5. Vía de administración.

1.2.6. Presentación del medicamento: declarar el contenido o cantidad del medicamento y el tipo de envase primario (sistema envase-cierre) y secundario, si será distribuido en empaque unitario o de varias unidades en el mismo empaque. Si contiene algún accesorio adicional debe indicarse, pudiendo ser entre otros un dispositivo médico.

1.2.7. Descripción e interpretación del código de lote.

1.2.8. Fecha de vencimiento, en formato mes/año de conformidad con lo establecido en el instructivo correspondiente que la ARCSA emita para el efecto.

1.2.9. Restricción de administración del medicamento: indicar si el medicamento biológico es de administración exclusiva por parte de profesionales de la salud o en establecimientos de salud, o administrado por pacientes y/o su responsable capacitado, según indique en el prospecto o inserto.

1.2.10. Condiciones de almacenamiento: señalar las condiciones de conservación adecuada para el producto, indicando temperatura, humedad, luz u otra condición de cuidado, sin reconstituir y reconstituido, cuando proceda.

1.2.11. Condiciones para el manejo y el transporte, cuando proceda.

1.2.12. Período de validez propuesto para el producto sin reconstituir y reconstituido.

1.3 Documentación legal:

Los documentos legales deben estar debidamente apostillados o legalizados por agentes diplomáticos o consulares del país en el territorio del cual se debe exhibir el documento, según corresponda:

1.3.1. Contar con nombramiento vigente del representante legal o poder inscrito en el Registro Mercantil en caso de personas jurídicas, información que será verificada en la base de datos de la instancia administrativa competente y cédula de identidad para personas naturales;

1.3.2. Número de RUC para persona natural o jurídica.

1.3.3. Original de la autorización debidamente suscrita y legalizada conforme la normativa del país de origen del titular del producto para solicitar el Registro Sanitario de ser el caso, cuando el trámite no sea solicitado por dicho titular.

1.3.4. Nombres, apellidos, número de cédula de identidad del químico farmacéutico o bioquímico farmacéutico, responsable técnico.

1.3.5. Número de permiso de funcionamiento, del establecimiento farmacéutico del solicitante del Registro Sanitario, el cual será verificado internamente por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA; y, para el caso que el solicitante corresponda a un servicio de sangre, el permiso de funcionamiento será el emitido por la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada - ACESS.

1.3.6. Fabricante de los ingredientes farmacéuticos activos: indicar los nombres, dirección, teléfono, correo electrónico de las empresas fabricantes de los ingredientes farmacéuticos activos;

1.3.7. Fabricante del producto terminado: indicar el (los) nombre(s), dirección, teléfono, correo electrónico de todos los laboratorios que fabrican el producto final y presentar la siguiente información y documentos, incluidos los laboratorios contratados:

a) En caso de ser más de un fabricante, especificar las etapas o pasos en que interviene cada uno.

b) Certificado vigente de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del/los fabricante(s) que intervienen en el proceso de producción del medicamento, como del fabricante del/los principio(s) activo(s), del producto terminado, del disolvente, del laboratorio acondicionador del producto terminado según corresponda.

El Certificado de BPM debe indicar las áreas para los cuales está autorizado el establecimiento. En el caso que el medicamento biológico incluya en su presentación comercial un dispositivo médico debe presentarse el certificado de cumplimiento de la Norma ISO 13485 o el Certificado de BPM debidamente legalizado.

c) Para medicamentos que deben ser reconstituidos debe declararse el nombre, dirección, teléfono, correo electrónico del fabricante del disolvente, en caso que se incluya en su presentación.

1.3.8. Registro Sanitario o su equivalente del producto, emitido por la autoridad sanitaria correspondiente del país de origen (país de importación) o Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente, según el modelo de la OMS; para medicamentos biológicos para uso y consumo humano importados, emitido por la autoridad sanitaria competente del/de los país/países del/de los fabricantes del producto terminado o por la autoridad sanitaria competente del país en el cual se registró y se comercializa el medicamento, se debe detallar en el CPF o en sus anexos la información del laboratorio fabricante del ingrediente farmacéutico activo, del producto terminado, del acondicionador y del disolvente, según corresponda. Cuando el medicamento biológico posea diferentes presentaciones comerciales con diferentes envases primarios, el CPF debe presentarse por cada presentación comercial. En el caso de que el medicamento biológico contenga en su presentación comercial un dispositivo médico debe estar incluido en los anexos del Certificado de Producto Farmacéutico.

1.3.9. Datos del solicitante para la emisión de la factura.

1.4 Información técnica del medicamento:

1.4.1. Resumen de las Características del Producto (RCP) o ficha técnica farmacológica, de conformidad con el instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA emita para el efecto.

1.4.2. Presentación de modelos de etiquetas para cada presentación comercial de los envases primario, y secundario, las mismas que deben estar redactadas en idioma castellano y en caracteres claramente legibles e indelebiles. Una vez aprobado el Registro Sanitario, en el término máximo de ciento veinte (120) días presentará las etiquetas definitivas con la impresión del número de Registro Sanitario otorgado, requisito indispensable para la comercialización del medicamento.

1.4.3. Presentación del prospecto dirigido al usuario y al profesional de la salud, redactado en idioma castellano y con caracteres claramente legibles e indelebiles.

La información en las etiquetas y prospecto debe estar conforme lo descrito en el instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA emita para el efecto.

1.5 Requisitos específicos para cada tipo de medicamento biológico, según lo descrito en los Capítulos IV, V, VI y VII del presente Reglamento, excepto aquellos requisitos ya contemplados en este artículo.

1.6 Evaluación del riesgo para el medio ambiente, de conformidad al instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA expida para el efecto, en el cual constarán los parámetros a evaluarse.

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA elaborará los instructivos necesarios para la aplicación del MODULO 1.

MODULO 2: RESUMENES

El objeto del presente módulo es resumir los datos químicos, farmacéuticos y biológicos y los datos no clínicos y clínicos presentados en los módulos 3, 4 y 5 del expediente del Registro Sanitario. Deben presentarse resúmenes objetivos en los que se incluirán tablas. En los informes se remitirá a las tablas o a la información que contenga la documentación principal presentada en el módulo 3 (documentación química) farmacéutica y biológica), el módulo 4 (documentación no clínica) y el módulo 5 (documentación clínica).

2.1. Índice del módulo:

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

2.2. Contenido:

- 2.2.1. Resumen global de la calidad.
- 2.2.2. Visión general de estudios no clínicos.
- 2.2.3. Visión general de estudios clínicos.
- 2.2.4. Resumen de los estudios no clínicos.
- 2.2.5. Resumen de los estudios clínicos.

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA elaborará los instructivos necesarios para la aplicación del MODULO 2.

MODULO 3: INFORMACION DE CALIDAD

3.1. Índice del módulo:

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

3.2. Contenido:

Incluye la información del/los ingrediente(s) farmacéuticos activo(s) (IFA), excipientes (E) y del producto terminado (PT), de conformidad con el instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria-ARCSA expida para el efecto, conteniendo como mínimo la siguiente información:

3.2.1 Ingredientes farmacéutico(s) activo (s) (IFA) o principio(s) activo(s):

3.2.1.1. Información general

- a. Nomenclatura.
- b. Estructura.
- c. Propiedades generales.

3.2.1.2. Fabricación

- a. Fabricante (s).
- b. Descripción del proceso de fabricación y de los controles en proceso:

- b.1- Control de materiales.
- b.2- Control de las etapas críticas y los productos intermedios.
- b.3- Validación y/o evaluación del proceso.
- b.4- Desarrollo del proceso de fabricación.

3.2.1.3. Caracterización

- a. Elucidación de la estructura y otras características.
- b. Impurezas.

3.2.1.4. Control del ingrediente farmacéutico activo o principio (s) activo(s)

- a. Especificaciones.
- b. Procedimientos analíticos.
- c. Validación de los procedimientos analíticos.
- d. Análisis de lotes.
- e. Justificación de las especificaciones.

- 3.2.1.5. Estándares o materiales de referencia.
- 3.2.1.6. Sistema de cierre del envase.
- 3.2.1.7. Estabilidad.

- a. Resumen y conclusiones sobre estabilidad.
- b. Estudios de estabilidad.

3.2.2. Producto terminado:

Para la descripción del proceso de fabricación del producto terminado, se presentarán como mínimo los siguientes requisitos;

- 3.2.2.1. Descripción y composición del medicamento.
- 3.2.2.2. Desarrollo farmacéutico:

a. Componentes del medicamento:

- a.1 Ingrediente farmacéutico activo.
- a.2 Excipientes.

b. Medicamento:

- b.1.- Desarrollo del proceso de fabricación.
- b.2.- Sistema de cierre del envase.
- b.3.- Atributos microbiológicos.
- b.4.- Compatibilidad del ingrediente farmacéutico activo con los excipientes.

3.2.2.3. Fabricación;

- a. Fabricante (s).
- b. fórmula de composición cuali-cuantitativa.
- c. Descripción del proceso de fabricación y de los sistemas de control del proceso.
- d. Control de etapas críticas y de los productos intermedios.
- e. Validación y/o evaluación del proceso.

3.2.2.4. Control de los excipientes:

- a. Especificación(es).
- b. Procedimientos analíticos.
- c. Validación de los procedimientos analíticos.
- d. Justificación de las especificaciones.
- e. Excipientes de origen humano o animal.
- f. Nuevos excipientes.

3.2.2.5. Control del producto terminado:

- a. Especificación(es).
- b. Procedimientos analíticos.
- c. Validación de los procedimientos analíticos.
- d. Análisis de lotes.
- e. Caracterización de las impurezas.
- f. Justificación de la especificación (es)

- 3.2.2.6. Estándares o materiales de referencia.
- 3.2.2.7. Sistema de cierre del envase.
- 3.2.2.8. Estabilidad:

- a. Resumen y conclusiones sobre estabilidad.
- b. Protocolo de estabilidad después de la obtención del Registro Sanitario.
- c. Datos de estabilidad.

3.2.3. Anexos:

- 3.2.3.1. Instalaciones y equipo.
- 3.2.3.2. Evaluación de la seguridad respecto a los agentes extraños/externos:
- 3.2.3.3. Excipientes.

3.2.4. Información suplementaria:

- 3.2.4.1. Esquema de la validación del proceso para el producto terminado.
- 3.2.4.2. Procedimiento relativo a las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET), cuando aplique.
- 3.2.4.3. Protocolo resumido de producción y control de lote, conforme lo establecido en el instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA emita para el efecto.

3.2.5. Referencias bibliográficas.

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA elaborará los instructivos necesarios para la aplicación del MODULO 3.

MODULO 4: INFORMES DE ESTUDIOS NO CLINICOS

4.1. Índice del módulo:

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

4.2. Estudios no clínicos, conforme lo establecido en el presente Reglamento y el instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA. emita para el efecto, instructivo elaborado siguiendo las recomendaciones establecidas, en las directrices científicas de la OPS/OMS, las Guías ICH, las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos- CEMA), y de otras agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria y demás directrices que la Autoridad Sanitaria considere pertinente.

Los estudios no clínicos a presentar serán evaluados caso a caso, según el tipo de medicamento biológico, sus características, experiencia clínica con este tipo de producto, según corresponda:

- 4.2.1. Estudios farmacodinámicos.
- 4.2.2. Estudios farmacocinéticos.
- 4.2.3. Estudios de toxicidad.
- 4.2.4. Informe de inmunogenicidad.

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA elaborará los instructivos necesarios para la aplicación del MODULO 4.

MODULO 5: INFORMES DE ESTUDIOS CLINICOS

5.1. Índice del módulo:

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada en este módulo.

5.2. Listado en forma de tabla de todos los estudios clínicos.

5.3. Contenido:

5.3.1 Informe de estudios clínicos, conforme lo establecido en el presente Reglamento y el instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA emita para el efecto; instructivo elaborado siguiendo las recomendaciones vigentes establecidas en las directrices de la OPS/OMS, las Guías ICH, las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y de otras agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria y demás directrices que la Autoridad Sanitaria considere pertinente.

Los estudios clínicos a presentar serán evaluados caso a caso según el tipo de medicamentos biológicos y sus características, y la experiencia clínica con este tipo de producto, según corresponda:

Ensayos clínicos:

- Informes de estudios biofarmacéuticos.
- Informes de estudios sobre farmacocinética.
- Informes de estudios sobre eficacia y seguridad.
- Informes de experiencia posterior a la comercialización.

Los estudios no clínicos y estudios clínicos contemplados en los Módulos 4 y 5 son aplicables para todos los medicamentos biológicos establecidos en el presente Reglamento, excepto para los medicamentos biosimilares mismos que deben cumplir con lo establecido en el Capítulo VII artículo 23, del presente Acuerdo Ministerial sobre medicamentos biosimilares.

5.3.2 Plan de manejo de riesgos, que incluya especificaciones de seguridad del producto, plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos, de acuerdo a la "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV)", o el instrumento que la sustituya, y de conformidad con la Guía ICH E2E (Farmacovigilancia). En caso de que el producto sea ecuatoriano el titular del Registro Sanitario presentará este Plan de Farmacovigilancia, aprobado por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA.

5.3.3. Informe periódico de seguridad de acuerdo a la "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV)", o el instrumento que la sustituya, y de conformidad con la ICH E2C(R2).

Los documentos técnicos del medicamento biológico deben estar debidamente firmados por cada uno de los responsables de la evaluación del producto.

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA elaborará los instructivos necesarios para la aplicación del MODULO 5.

Art. 7.- Los informes de ensayos clínicos, para medicamentos nacionales e importados, deberán estar aprobados por la Autoridad Sanitaria del país donde se realizó dicho estudio. Además, deberán estar en observancia de la normativa del país donde fueran realizados y de la normativa internacional vigente para el efecto.

Art. 8.- En el caso de productos de importación en los cuales el solicitante del Registro Sanitario sea distinto del fabricante, se requiere una certificación de fabricación, legalizada por la autoridad sanitaria del país de origen.

Art. 9.- La documentación técnica se presentará en páginas numeradas secuencialmente y en idioma castellano. En el caso de que la documentación del producto importado esté en idioma diferente al castellano, la traducción será realizada por un traductor titulado y mantendrá consistencia con la del documento original. Esta documentación deberá estar firmada por su responsable técnico.

Art. 10.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA realizará la liberación del primer lote de los medicamentos biológicos; biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y otros que la Autoridad Sanitaria determine, que disponen de Registro Sanitario, previo a su comercialización, mediante revisión técnica documental de dicho lote y ensayos de laboratorio cuando la ARCSA considere pertinente. El proceso de liberación de lote se realizará conforme lo descrito en el instructivo que la ARCSA emita para el efecto, no obstante, dicho proceso demorará máximo treinta (30) días término, una vez que se cumplan todos los requisitos. En caso de requerirse ensayos de laboratorio, la Agencia dispondrá de un término de hasta ciento veinte (120) días, una vez que el usuario entregue todos los requisitos e insumos establecidos por dicha Agencia para cada caso.

Art. 11.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, realizará la liberación de cada lote de vacunas y hemoderivados, previo a su comercialización, mediante revisión técnica documental y ensayos de laboratorio cuando lo considere pertinente. El proceso de liberación de lote se realizará conforme lo descrito en el instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA emita para el efecto.

Art. 12.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, realizará la liberación de lote de los medicamentos biológicos precalificados por la Organización Mundial de la Salud OMS, mediante el procedimiento simplificado que se detalle en el instructivo que elabore para el efecto.

Art. 13.- Todo medicamento biológico procedente del exterior en calidad de donación, debe obtener obligatoriamente la autorización de donación, de acuerdo a lo dispuesto por la "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para Autorizar la Importación de Medicamentos, Productos Biológicos, Dispositivos Médicos de Uso Humano, Reactivos Bioquímicos y de Diagnóstico que no hayan obtenido el correspondiente Registro Sanitario Ecuatoriano en casos de Emergencia Sanitaria, para Tratamientos Especializados no disponibles en el país, para tratamientos de Enfermedades Catastróficas, Raras o Huérfanas, para fines de Investigación Clínica Humana, para el abastecimiento del sector público a través de organismos internacionales, tratándose de donaciones aceptadas por la Autoridad Sanitaria Nacional u otros casos definidos por la Autoridad Sanitaria Nacional o la normativa que la sustituya.

CAPITULO III

DEL PROCEDIMIENTO PARA EL OTORGAMIENTO DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 14.- Para el otorgamiento del Registro Sanitario se seguirá el siguiente procedimiento:

1. El usuario ingresará vía electrónica a través del sistema automatizado que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA defina para el efecto, el formulario de solicitud de inscripción de Registro Sanitario, tanto para productos con origen nacional como los de fabricación en el extranjero y seleccionará como tipo de inscripción la opción "General".
2. El usuario escaneará e ingresará en el sistema todos los documentos adjuntos que constan en el artículo 6 y adicionalmente los que constan en los artículos 16, o 17, o 20, o 23, según la clasificación del medicamento biológico para uso y consumo humano.

Si los documentos adjuntos exceden la capacidad de almacenamiento del sistema, el usuario debe grabar la información en un disco compacto CD e ingresarlo en Secretaría General de Planta Central o de las Coordinaciones Zonales de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCA.

3. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud y los documentos adjuntos establecido en el presente Reglamento, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, revisará el formulario conforme a la lista de verificación correspondiente y que la documentación adjunta haya sido cargada en el sistema y validará la

categoría de pago diferenciado del importe para la obtención del Registro Sanitario conforme la normativa vigente de tasas. Esta revisión del formulario no corresponde al análisis de la documentación técnico legal ingresada por el usuario.

4. En caso de que la documentación no esté completa, se devolverá el trámite al usuario por única vez para que subsane la observación en el término máximo de cinco (5) días; en caso de no realizarlo en el tiempo establecido o no se subsane la observación, su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso.

5. En caso de que la documentación esté completa, el sistema notificará al usuario el monto a pagar, luego de lo cual dispondrá de diez (10) días término para realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente, caso contrario su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso.

6. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, generará la factura a nombre del solicitante del registro sanitario.

7. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA categorizará la complejidad del trámite clasificándolos como Alto, Medio o Bajo.

8. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, realizará el análisis técnico - químico y seguridad - eficacia.

9. En el caso en que el informe de análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia, no haya contenido objeciones, se emitirá el respectivo Certificado de Registro Sanitario. El tiempo del análisis del proceso por parte de la ARCSA dependerá de la complejidad del trámite (inscripción, reinscripción o modificación).

10. En el caso en que el análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia contenga observaciones, se generará a través del sistema un único informe de objeciones que le autorizará al usuario a salvar las mismas por primera vez, en un término máximo de treinta (30) días para medicamentos biológicos de fabricación nacional y un término máximo de sesenta (60) días para medicamentos biológicos de fabricación extranjera.

11. En el caso en que las objeciones no hayan sido salvadas adecuadamente o no se hayan salvado en el tiempo establecido, la ARCSA autorizará por segunda y última vez al usuario para salvar las observaciones del informe inicial de objeciones, en un término máximo de treinta (30) días para medicamentos biológicos de fabricación nacional y un término máximo de sesenta (60) días para medicamentos biológicos de fabricación extranjera. Una vez recibidas las objeciones corregidas, si estas son favorables, se emitirá el respectivo Certificado de Registro Sanitario, a través del sistema informático establecido por la Agencia.

12. En el caso en que las objeciones no hayan sido solventadas o no se hayan entregado en el tiempo establecido por una segunda ocasión, el proceso se cancelará definitivamente el valor de la tasa correspondiente no será devuelto.

13. La ARCSA podrá convocar a su Comité de Asesores Internos o Expertos Externos cuando así lo requiere durante el proceso de obtención de registro sanitario, previo envío al usuario del informe único de objeciones.

Art. 15.- En el caso de declararse cancelado el proceso el importe por concepto de Registro Sanitario no será devuelto.

CAPITULO IV

DE LAS VACUNAS, SUEROS INMUNES Y ALERGENOS DE ORIGEN BIOLOGICO

Art. 16.- Para obtener el Registro Sanitario de una vacuna, suero, inmune o alérgeno de origen biológico, el solicitante deberá cumplir con los requisitos contenidos en el Capítulo II del presente Reglamento; y, además presentar lo siguiente:

1. Propietario de la vacuna a nivel internacional. Se debe declarar el nombre completo del propietario y los datos de la institución.
2. Para vacunas liofilizadas la declaración del nombre, dirección, teléfono y correo electrónico del productor del diluyente.
3. Responsable de la liberación de lotes de producto terminado, efectuada por el fabricante. Se declarará el nombre y cargo de la persona responsable de liberar los lotes de la vacuna.
4. Evaluación del riesgo para el medio ambiente. Incluir una evaluación, de los posibles riesgos que debe representar la utilización y eliminación de la vacuna para el medio ambiente y la formulación de las propuestas respectivas, así como las indicaciones o advertencias a incluir en el etiquetado del producto.
5. En el caso de vacunas de fabricación nacional, previo a la comercialización de estas, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, emitirá el certificado de liberación de cada lote, siempre y cuando haya cumplido con la revisión técnica, documental o ensayos de laboratorio.

El protocolo resumido de producción y control de calidad, será remitido como parte de los requisitos del Registro Sanitario para su aprobación tanto para vacunas de fabricación nacional como extranjera. Dicho contenido deberá basarse en los modelos recomendados por la OMS para cada tipo de vacuna, a las correspondientes series de informes técnicos. De presentarse cambios o modificaciones en el protocolo deberá ser notificado a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA para su aprobación.

6. En el caso de productos importados, el importador presentará el Certificado de Liberación de lote, emitido por la Autoridad Sanitaria del país de origen del producto, o por la Autoridad Sanitaria de la Región encargada de su liberación. El Certificado corresponderá al lote que se hace referencia en la documentación de Registro, según proceda.

7. Información acerca de los expertos. Debe enviarse declaración firmada de cada uno de los expertos encargados de la evaluación del producto, desde el punto de vista de calidad estudios no clínicos y estudios clínicos.

8. Al formulario de solicitud se adicionará la siguiente información técnica:

8.1 Información de los principios activos, misma que será suministrada de forma individual para cada antígeno que integre la vacuna: Información general, materiales de partida y materiales primas:

- a. Nombre o Denominación Común Internacional.
- b. Fórmula estructural, molecular y masa molecular relativa (según aplique). En el caso de vacunas sintéticas o conjugadas, incluir la secuencia esquemática de aminoácidos, indicando sitios de glicosilación u otras modificaciones y masa molecular relativa.
- c. Descripción y caracterización del principio activo. Incluyendo propiedades fisicoquímicas y actividad biológica.
- d. Descripción general de las materias primas. Para cada material de partida de origen biológico, empleados en la obtención o extracción del principio activo, se deberá incluir un resumen sobre la seguridad de material:

d.1. Cepa: Información sobre origen, número de pases, identificación, certificados analíticos, procesos de atenuación, obtención o construcción según el tipo de vacuna, estabilidad genética de la cepa.

d.2. Sistemas de bancos de células semilla/maestro/trabajo: Origen, identificación, caracterización, método de elaboración, certificados analíticos, determinación de agentes extraños, estabilidad, controles y frecuencia de los ensayos, definición del número de pases. En el caso de bancos

celulares, demostrar que las características de las células se mantienen inalteradas en los países empleados en la producción y sucesivos.

d.3. Huevos embrionados: Información sobre su origen, identificación, y certificados de calidad.

e. Descripción general de las materias primas. Considerando aquellas empleadas en el proceso de elaboración, de las cuales no deriva directamente el principio activo, tales como medios de cultivo, suero fetal bovino, etc. Debe remitirse información general sobre fabricante(s), certificados de calidad, controles realizados. En el caso de materias primas de origen animal, describir origen, criterios de selección, transporte y conservación y remitir el certificado, de disminución de riesgo de transmisión de agentes relacionados con Encefalopatía Espongiforme Animal, y otros que determine la Autoridad Sanitaria.

f. Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del Registro.

8.2 Para el proceso de fabricación del principio activo, añadir lo siguiente:

a. Presentar descripción del proceso de fabricación que incluya todas sus etapas:

a.1) Diagrama de flujo del proceso de fabricación, incluyendo los procesos intermedios.

a.2) Descripción del sistema de identificación de lotes. Definición de lote en cada etapa del proceso, e incluso cuando se realicen mezclas. Además enviará información correspondiente a la escala de fabricación y tamaño de los lotes.

a.3) Descripción del proceso de inactivación o de toxificación. Señalar los métodos utilizados y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción que realiza dichos procesos de las vacunas que apliquen.

a.4) Descripción del proceso de purificación. Señalar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, parámetros operacionales controlados y las especificaciones establecidas.

a.5) Descripción del proceso de conjugación. Señalar cuando aplique y cuando se haya realizado alguna modificación del principio activo. Considerar además, que debe incluirse la información concerniente al origen y control de calidad del material de partida, utilizado para la obtención de la sustancia empleada como proteína transportadora.

a.6) Estabilización del principio activo. Descripción de los pasos realizados para lograr la estabilización del principio activo.

a.7) Descripción de los procedimientos establecidos para el reprocesamiento del principio activo o cualquier producto intermedio, criterios y justificación empleados.

a.8) Procedimiento de llenado del principio activo, controles del proceso, descripción del procedimiento para el envasado del principio activo, controles realizados al proceso, criterios de aceptación, tipo de sistema envase cierre empicado para el almacenamiento del principio activo, condiciones de almacenamiento y traslado, cuando proceda.

b. Control de los materiales.

c. Identificación de pasos críticos del proceso y controles realizados. Selección y justificación de las etapas críticas, abarcando desde la inoculación original hasta la obtención del principio activo, definiendo los parámetros operacionales o aspectos a controlar durante las etapas críticas incluyendo las especificaciones de calidad.

d. Validación del proceso de fabricación. Descripción da cambios. Información sobre los procedimientos de validación y evaluación de los procedimientos de manufactura, incluyendo el reprocesamiento, establecimiento de pasos críticos y criterios para establecer los límites de control de los pasos críticos.

8.3 Caracterización del principio activo. Presentar datos que permitan determinar la estructura y características físico químicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.

8.4 Descripción detallada de los estándares o materiales de referencia empleados y sus certificados analíticos.

8.5 Información del Producto Terminado. Presentará lo siguiente: Descripción del producto terminado, su composición detallando cada uno de los componentes, principio(s) activo (s), adyuvantes, conservadores, estabilizadores y excipientes, declarando la función de cada uno de ellos. En caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la descripción del diluyente y del sistema envase cierre empleado para el diluyente.

8.6 Desarrollo farmacéutico. Información sobre los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, formulación, proceso de fabricación y sistema envase cierre de la vacuna a comercializar. Los estudios descritos en este punto son distintos de las pruebas de control de calidad de rutina que se realizan según las especificaciones del producto. Debe influir los siguientes aspectos:

- a. Principio activa. Compatibilidad con el resto de los componentes del producto terminado, entre ellos adyuvante, preservante, o estabilizadores, según corresponda.
- b. Producto terminado. Desarrollo de la formulación, considerando la ruta de administración propuesta. Propiedades físico-químicas y biológicas, del producto, indicando los parámetros relevantes, del desarrollo del producto terminado.
- c. Desarrollo del proceso de manufactura. Descripción de la selección y optimización del proceso de manufactura, particularmente de los aspectos críticos.
- d. Justificación de la fórmula cuali-cuantitativa final.

8.7 Manufactura del producto terminado

- a. Fórmula del lote. Deberá suministrarse la fórmula del lote de producción incluyendo un listado de todos los componentes.
- b. Descripción del proceso de manufactura. Deberá incluir todos los pasos del mismo e indicar los puntos en los que ocurre el ingreso de material al proceso. Identificar los pasos críticos y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final.
- c. Pruebas y criterios de aceptación desarrollados para establecer la identificación de los pasos críticos del proceso de manufactura y como fueron controlados.
- d. Presentación de la documentación y resultados de los estudios de validación y evaluación de los procesos de manufactura, incluyendo los pasos críticos empleados. Es necesario además proveer información concerniente a la seguridad viral del producto, cuando proceda.
- e. Descripción del sistema de identificación de lotes. Definición de lote en las etapas de llenado, liofilización (si aplica) y empaque.

8.8 Control de adyuvante, preservantes, estabilizantes y excipientes. Deberá incluir lo siguiente:

- a. Información de las especificaciones de todas las sustancias empleadas en la formulación del producto terminado diferentes al principio activo.
- b. Descripción o referencia bibliográfica de los métodos empleados para el control de estas sustancias.
- c. Validación de los procesos analíticos, información relacionada con los procedimientos analíticos usados para el control de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.
- d. Información de las sustancias empleadas en la formulación del producto final.
- e. Información sobre la fuente, origen, descripción de las pruebas de calidad realizadas, especificaciones, determinación de agentes adventicios y seguridad viral.
- f. Empleo de nuevos adyuvantes, preservantes, estabilizantes y excipientes. Cuando se emplee por primera vez en una vacuna de uso humano o para una nueva vía de administración, deberá suministrarse toda la información de fabricación, caracterización y control y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios no clínicos y clínicos en relación al principio activo empleado.

8.9 Control del producto terminado:

- a. Deberá declararse las especificaciones del producto terminado.
- b. Información sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado.

- c. Información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo datos experimentales.
- d. Debe remitirse los protocolos de producción y control de al menos tres (3) lotes de producto terminado y un análisis de los resultados en términos de consistencia de producción.
- e. Determinación y caracterización de impurezas según proceda, de acuerdo al método de fabricación de la vacuna sometida a Registro Sanitario.
- f. Debe suministrarse la justificación de las especificaciones propuestas para el producto terminado.
- g. Certificados analíticos avalados por el fabricante y el solicitante del Registro.

8.10 Suministrar la información concerniente a los estándares y materiales de referencia empleados en las pruebas de control del producto terminado.

8.11 Respecto a la información de la etiqueta, empaque y prospecto, el solicitante además de cumplir con los requisitos mencionados en el Capítulo II del presente Reglamento, incluirá el distintivo de identificación del tipo de vacuna.

8.12 De los informes no clínicos:

a. Informes Farmacológicos:

- a.1. Estudios farmacodinámicos (inmunogenicidad de la vacuna).
- a.2. Estudios farmacodinámicos de adyuvantes (si aplica).

b. Informes Farmacocinéticos;

b.1. Estudios farmacocinéticos. Cuando aplique según el tipo de vacuna o cuando se empleen sustancias nuevas en la formulación del producto, nuevas vías de administración o formas farmacéuticas que requieran de la evaluación farmacocinética respectiva.

c. Informes toxicológicos:

c.1 Toxicología general. Se requiere presentar información sobre:

- c.1.1. Diseño del estudio y justificación del modelo animal.
- c.1.2. Especies animales utilizadas, edad y tamaño de los grupos.
- c.1.3. Dosis, ruta de administración y grupos de control.
- c.1.4. Parámetros monitoreados.
- c.1.5. Tolerancia local.

c.2. Toxicología especial (para las vacunas que procedan de conformidad al Instructivo para el presente Reglamento). Se requiere presentar información sobre:

- c.2.1. Investigaciones inmunológicas especiales.
- c.2.2. Estudios de toxicidad en poblaciones especiales.
- c.2.3. Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad, cuando aplique.
- c.2.4. Estudios de toxicidad reproductiva. Cuando se trate de vacunas a ser administradas en mujeres embarazadas o en edad fértil.

c.3. Deberán remitirse los estudios toxicológicos correspondientes, cuándo se hayan incorporado nuevas sustancias a la formulación. (nuevos adyuvantes, estabilizadores, aditivos), cuando se trate de otras vías de administración de la vacuna o cuando se trate de nuevas combinaciones.

c.4. Se deberá realizar la evaluación del posible "shedding" (excreción) del microorganismo (para las vacunas atenuadas).

8.13 De los Informes de estudios clínicos:

a. Del contenido de los informes de los estudios clínicos:

- a.1. Estudios Fase I. Que informen acerca de la seguridad, tolerancia y reactogenicidad de la vacuna o suero inmune y provean información preliminar de inmunogenicidad en el caso de las vacunas. Dosis y vía de administración deben ser evaluadas con respecto a estos parámetros.
- a.2. Estudios Fase II. Que definan la dosis óptima y eficacia para sueros inmunes y vacunas y esquema de vacunación e inmunogenicidad de componentes activos, solo en el caso de vacunas.
- a.3. Estudios Fase III. Que entreguen información adicional acerca de la eficacia de la vacuna o suero inmune para aplicaciones específicas y una definición más precisa de los efectos adversos asociados al uso del producto.
- a.4. Dependiendo del tipo de vacuna según lo dispuesto en el Instructivo para este Reglamento, se deberá incluir la evaluación de la eliminación, del microorganismo (shedding) en el caso de vacunas vivas, la interacción con otras vacunas y la interferencia con anticuerpos maternos.
- a.5. Interferencias con otras vacunas.

CAPITULO V

HEMODERIVADOS PROCESADOS Y AFINES

Art. 17.- Para obtener el Registro Sanitario de un medicamento hemoderivado procesado o afín, el solicitante cumplirá con los requisitos contenidos en el Capítulo II del presente Reglamento y además presentará lo siguiente:

1. El Archivo Maestro del Plasma, corresponde aquella documentación independiente y separada del expediente técnico que contenga toda la información pormenorizada sobre las características de todo el plasma humano empleado como material de partida y/o materia prima para la fabricación de sustracciones o fracciones, componentes del excipiente e ingredientes farmacéutico(s) o principio(s) activo(s), que forman parte de los medicamentos.

El Archivo Maestro del Plasma, debe ser aprobado por la autoridad sanitaria del país de origen, país donde se obtiene el plasma. En caso de Ecuador será revisado y verificado por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA durante el proceso de obtención del Registro Sanitario.

El Archivo Maestro del Plasma debe contener la siguiente información técnica:

1.1 Información sobre el origen del plasma:

1.1.1 Certificado de cumplimiento de Buenas, Prácticas de Manufactura o de estándares de calidad, para el procesamiento de obtención del plasma como ingrediente farmacéutico activo para la fabricación de hemoderivados a los Hemocentros y Bancos de Sangre, que será emitida por la autoridad sanitaria del país de origen del plasma; en el caso de Ecuador se emitirá un informe de cumplimiento de los estándares de calidad nacionales o de referencia internacional conforme aplique, por parte de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA.

1.1.2 Información de los establecimientos de salud/servicios de sangre involucrados en el lote o lotes de fabricación, en los que se colecta, analiza, procesa y almacena la sangre o plasma los cuales deben incluir los siguientes documentos emitidos por la autoridad sanitaria del país de origen:

a.- Permiso de funcionamiento, autorización, licencia sanitaria o su equivalente, emitido por la autoridad sanitaria del país de origen. En el Ecuador el permiso de funcionamiento y el Licenciamiento serán emitidos por la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada - ACESS.

En el caso de que participen varios establecimientos en el procesamiento del plasma, deberá presentar los permisos de funcionamiento, autorización, licencia sanitaria o su equivalente de cada establecimiento.

b.- Datos epidemiológicos actualizados sobre infecciones transmisibles por la sangre, según el país de donde provenga la materia prima. En Ecuador esta información será proporcionada por la

instancia competente del Ministerio de Salud Pública a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA quien a su vez proporcionará esta información a los fabricantes.

c.- Normativa aplicable del país de origen, en las cuales se establece los análisis de laboratorio para la sangre o plasma.

1.1.3 Descripción de los procesos de selección de los donantes, incluyendo los criterios de inclusión y exclusión de los donantes de sangre y plasma (plasmaféresis), de conformidad a la normativa internacional o normativa nacional aplicable.

1.1.4 Descripción del sistema de calidad y trazabilidad utilizado por el servicio de sangre que permita realizar el seguimiento de cada donación desde el establecimiento de colecta de sangre y/o plasma hasta los productos terminados y viceversa.

1.2 Calidad y seguridad del plasma:

a. Cumplimiento de las monografías de la Farmacopea Europea o de la Farmacopea de los Estados Unidos de América; podrá aceptarse el cumplimiento con la monografía de otra farmacopea oficial, para lo cual el solicitante presentará, una copia de monografía traducida al castellano, por un traductor oficial acompañado por la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía.

b. Procedimiento de análisis de la sangre, o el plasma en los servicios de sangre o su establecimiento equivalente para detectar agentes infecciosos, incluida la información sobre los algoritmos, los métodos de análisis y los datos de validación de los métodos de análisis empleados.

c. Especificaciones técnicas de las bolsas de colecta de sangre y plasma, y las soluciones anticoagulantes preservantes y otras soluciones contenidas en las bolsas de colecta cuando corresponda.

d. Condiciones de almacenamiento y transporte de plasma.

e. Procedimientos para el mantenimiento de inventarios y/o periodos de cuarentena.

f. Descripción y número de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos realizada a la materia prima (plasma del país de origen), y número de muestras que conforma el pool, cuando aplique.

g. Certificado de cumplimiento de un sistema de gestión de calidad emitido por un organismo certificador o acreditador autorizado en el país de origen, que evidencie los controles y monitoreos desde su colecta, procesamiento, almacenamiento y análisis del plasma.

h. Certificado de liberación de lote o su equivalente del plasma emitido por el establecimiento de salud/ servicio de sangre del país de origen del plasma, según corresponda.

i. Documento que describa el número de análisis de laboratorio realizados en el plasma, métodos de análisis, mecanismos de control y validación de los resultados obtenidos para detectar agentes infecciosos: virus de inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), chagas, sífilis, y otros que determine la Autoridad Sanitaria, de conformidad con los avances tecnológicos y científicos que contribuyan a la seguridad y calidad de los hemoderivados. A su vez debe cumplir con el procedimiento relativo a las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) cuando aplique.

Además, en el Archivo Maestro del Plasma se incluirá una lista de los medicamentos para los que es válido el archivo, tanto los medicamentos que han obtenido una autorización de comercialización o Registro Sanitario, como los que están en proceso de obtención de dicho registro o su equivalente.

2.- Contrato entre el fabricante de medicamentos hemoderivados y/o el establecimiento que se ocupa del fraccionamiento o tratamiento del plasma por una parte, y los establecimientos de salud/servicios de sangre que colectan y analizan la sangre o plasma por otra parte; el contrato define las condiciones de interacción acordadas entre ellos.

3.- Descripción y número de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos realizada al producto terminado (hemoderivados), incluyendo el número de muestras que conforman el pool, describir además si se realizaron estas pruebas a muestras individuales.

4.- Certificado de liberación de lote del hemoderivado, emitido por la autoridad sanitaria del país de

origen (país de importación).

Para el caso de Ecuador este documento será emitido por la Agencia Nacional de Regulación, Control Vigilancia Sanitaria - ARCSA.

5.- De los informes no clínicos y clínicos.

Los estudios no clínicos y clínicos de hemoderivados deben cumplir con lo establecido en los módulos 4 y 5 de artículo 6 del presente Reglamento.

Art. 18.- Todos los medicamentos que contengan algún componente derivado de plasma humano deben remitir el Archivo Maestro del Plasma correspondiente al plasma utilizado, como material de partida o materia prima.

Art. 19.- Las modificaciones introducidas posteriormente en el Archivo Maestro del Plasma deberán ser aprobadas como una modificación al Registro Sanitario, conforme el Capítulo IX del presente Reglamento.

CAPITULO VI DE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLOGICOS

Art. 20.- Para obtener el Registro Sanitario de los medicamentos biotecnológicos, el solicitante, además de cumplir con los requisitos mencionados en este Reglamento, presentará:

1. Al formulario de la solicitud añadirá la siguiente información general:

1.1 Especificación del efecto terapéutico del medicamento biotecnológico a registrar, y si es innovador o biosimilar.

1.2 Acerca de los expertos. Deberá enviarse declaración firmada de cada uno de los expertos encargados de la evaluación del producto, desde el punto de vista de calidad y ensayos clínicos.

1.3 Materiales de partida y materias primas. Descripción general para cada material de partida de origen biológico, empleados en la obtención o extracción del principio activo: los diseños celulares biotecnológico (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias).

1.4 Descripción de la estructura química, secuencia de aminoácidos, variaciones post-transduccionales, características fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.

1.5 Descripción de los bancos de células maestro y de trabajo, utilizados en la fabricación, del medicamento biotecnológico, de acuerdo al acápite correspondiente del Instructivo para este Reglamento.

1.6 Caracterización del principio activo. Se presentará los siguientes documentos:

a. Estructura primaria, indicando los sitios de modificaciones post-transduccionales.

b. Estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria.

c. Masa molecular relativa.

d. Comparación en la molécula producida y la molécula original.

e. Caracterización de las formas resultantes de modificaciones post-transduccionales.

f. Descripción y justificación para modificaciones realizadas en la molécula, postcultura, cuando aplique.

g. Determinación de la actividad biológica.

h. Determinación del grado de pureza.

i. Datos sobre agregados.

j. Determinación de las propiedades físico-químicas e immunoquímicas.

1.7 Información del proceso de fabricación:

a. Descripción completa de todo el proceso de fabricación, métodos de fabricación y sus controles durante el proceso, control del sustrato, controles críticos de los productos intermedios, validación

del proceso de fabricación. Información sobre los pasos de fermentación, cosecha y purificación, cuando aplique.

b. Presentar una relación de todos los materiales necesarios para fabricar el(los) principio(s) activos, identificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se presentará información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.

c. Documentar el origen y la historia de los materiales de partida.

d. Cuando se usen bancos celulares, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas, en los pasos empleados para la producción y posteriormente.

e. Los materiales de siembra, los bancos de células de los que se hayan obtenido, deberán someterse a ensayos para comprobar que están libres de agentes extraños externos.

f. Descripción del proceso de inactivación, agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique.

1.8 Descripción detallada de los estándares y preparaciones de referencia empleados en la caracterización del producto.

1.9 Información del producto terminado:

a. Descripción y composición del producto terminado.

b. Descripción del desarrollo farmacéutico:

b.1- Se documentará la elección de los expedientes, especialmente en relación con sus funciones respectivas y su concentración.

b.2- Deberá justificarse cualquier sobre dosificación en la formulación.

b.3- En lo que respecta a las propiedades físico-químicas y biológicas, deberán documentarse los parámetros que conciernan al comportamiento del producto terminado.

c. Caracterización del principio activo en el producto biológico terminado, siendo obligatorio la presentación de:

c.1- Estructuras Secundaria, Terciaria y Cuaternaria.

c.2- Determinación de la actividad biológica.

c.3- Determinación del grado de pureza.

c.4- Datos sobre agregados.

c.5- Determinación de las propiedades físico-químicas e inmunoquímicas.

d. Informe de los ensayos de la estabilidad que incluya la actividad biológica y la detección cuantitativa de productos que se degradan, así como las condiciones climáticas bajo las cuales se realizaron los ensayos.

1.10 De la información de los estudios no clínicos:

a. Informe de resultados del estudio toxicológico:

a.1- Toxicidad (aguda y crónica).

a.2- Genotoxicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad.

a.3- Toxicidad reproductiva.

a.4- Tolerabilidad.

b. Informe de estudios farmacocinéticos.

1.11 Informe de estudios: Estudios fase I, II, III y pruebas de inmunogenicidad.

Art. 21.- Respecto a la información de la etiqueta, empaque y prospecto, el solicitante, además de cumplir con los requisitos mencionados en el presente Reglamento, declarará en la etiqueta si el medicamento es innovador o biosimilar.

CAPITULO VII

DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Art. 22.- Para que los medicamentos biotecnológicos sean considerados como medicamentos biosimilares, cumplirán las siguientes condiciones que se adjuntarán a la solicitud de Registro Sanitario:

1. La misma vía de administración y concentración. Información en la cual describa las técnicas analíticas utilizadas para detectar diferencias entre el medicamento a registrar y el medicamento de referencia.
2. Presentar los respaldos de haber realizado un ejercicio de comparabilidad con un medicamento de referencia de acuerdo al Instructivo para este Reglamento.
3. Haber demostrado mediante evidencia su comparabilidad en cuanto a la inmunogenicidad, caracterización, comparación fisicoquímica con el medicamento de referencia.
4. Haber demostrado que su actividad biológica es similar a la del medicamento de referencia.
5. El fabricante indicará el nombre del medicamento de referencia, con el que ha realizado el ejercicio de comparabilidad.
6. Declaración juramentada de que se utilizó al mismo medicamento de referencia, en el transcurso de los estudios de comparabilidad del medicamento a registrar.
7. Un medicamento que se encuentre debidamente registrado como biosimilar en el país, ya sea de fabricación nacional o importado, no será considerado como un medicamento de referencia.
8. Los estudios de comparabilidad entre el medicamento biosimilar y el medicamento biológico de referencia, deben ser realizados por el laboratorio fabricante, en estricto cumplimiento de las guías de referencia internacional correspondiente de la Organización Mundial de la Salud, FDA, EMA; o por instituciones especializadas y autorizadas para el efecto por autoridades sanitarias de los países cuyas agencias reguladoras de medicamentos han sido calificadas por la OPS/OMS, como Autoridades de Referencia Regional, las Autoridades Sanitarias de Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Japón, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Autoridad Reguladora del Reino Unido y por el Ministry of Food and Drug Safety de la República de Corea del Sur.

Art. 23.- Para obtener el Registro Sanitario de un medicamento biosimilar, el solicitante cumplirá con los requisitos contenidos en el Capítulo II del presente Reglamento, a excepción de los Módulos 4 y 5, correspondientes a estudios no clínicos y estudios clínicos, según corresponda, y además presentará los siguientes documentos:

1. Estudios de caracterización Físico química y biológica del ingrediente farmacéutico activo y del producto terminado, estudios de la actividad biológica, propiedades inmunoquímicas e impurezas en comparación con el medicamento biológico de referencia, y el informe de dichos estudios, para poder demostrar que el medicamento biosimilar es comparable al medicamento biológico de referencia, de acuerdo al instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA emita para el efecto tomando como referencia las directrices de la OPS/OMS, las Guías ICH y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
2. Estudios de comparabilidad no clínica del medicamento biosimilar en comparación con el medicamento biológico de referencia, que incluya al menos los siguientes aspectos: toxicidad, estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en al menos un modelo adecuado en animales, prueba de tolerancia local, estudios de inmunogenicidad; y, el informe de dichos estudios, de acuerdo al instructivo que la Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA emita para el efecto tomando como referencia las directrices de la OPS/OMS, las Guías ICH y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
3. En circunstancias específicas, un estudio comparativo de eficacia clínica puede no ser necesario si se puede demostrar de manera sustentada y documentada, la similitud de las características fisicoquímicas y la actividad/potencia biológica del medicamento biosimilar y el medicamento biológico de referencia y se puede evidenciar una eficacia y seguridad similares a partir de estos datos y datos comparativos de farmacocinética/farmacodinamia.
4. El alcance y la magnitud de los estudios clínicos dependerán de la magnitud de la incertidumbre

residual sobre la biosimilaridad de los dos productos luego de realizar una caracterización estructural y funcional.

En caso de que el medicamento biosimilar no demuestre de manera sustentada y documentada, su biosimilaridad con el medicamento biológico de referencia, el solicitante deberá presentar: Estudios de comparabilidad clínica extendidos que contemple toda la información concerniente de; farmacocinética, farmacodinamia, estudios de seguridad y eficacia, y estudios de inmunogenicidad del medicamento biosimilar en comparación con el medicamento biológico de referencia, y el informe de dichos estudios, de acuerdo al instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA emita para el efecto tomando como referencia las directrices de la OPS/OMS, las Guías ICH y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

5. Informes periódicos de seguridad del medicamento biosimilar a registrar realizados en el país de origen y/o país donde se comercializa, el cual deberá ser de alguno de los países de Autoridades Sanitarias de alta vigilancia o en países cuyas agencias reguladoras de medicamentos han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional. El medicamento biosimilar debe tener al menos un (1) año en el mercado, a excepción de aquellos casos que sean requeridos por la Autoridad Sanitaria Nacional y que sean fabricados, en países cuyas agendas reguladoras sean de alta vigilancia sanitaria o agencias de referencia regional.

6. Declaración juramentada que estipule que el fabricante del medicamento biosimilar ha realizado sus estudios comparativos con el medicamento biológico de referencia.

Art. 24.- Para la elección de un medicamento biológico de referencia en un estudio de comparabilidad, se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones;

1. El medicamento biológico de referencia, debe haber sido comercializado al menos durante un (1) año, de modo que la demostración de similaridad con este producto, ponga de relevancia un cuerpo sustancial de datos aceptables respecto a su seguridad y eficacia.
2. El fabricante demostrará que es apropiado para sustentar la solicitud de autorización de comercialización del medicamento biosimilar.
3. Debe haber sido registrado sobre la base de datos completos de calidad, seguridad y eficiencia;
4. Emplear el mismo medicamento biológico de referencia en todo el proceso de desarrollo del medicamento biosimilar.

El medicamento biológico de referencia debe estar autorizado y comercializado por al menos uno de los países cuyas agencias reguladoras de medicamentos, han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), como Autoridades de Referencia Regional, o contar con un Registro Sanitario otorgado por Autoridades Sanitarias de Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Corea del Sur y el Reino Unido, o por el proceso centralizado de registro de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), además puede o no contar con un Registro Sanitario emitido por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias.

CAPITULO VIII

DE LA VIGENCIA Y REINSCRIPCION DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 25.- La vigencia de los Registros Sanitarios de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, será de cinco (5) años, contados a partir de su fecha de concesión y se registrará con un número único para su comercialización a nivel nacional.

Art. 26.- Para el Registro Sanitario de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, que durante su periodo de vigencia no hubiere sufrido cambios o modificaciones en el, en su uso previsto, ni en su calidad, seguridad y eficacia y que no hubiere sido objeto de suspensión por parte de la Autoridad Sanitaria, la reinscripción se realizará automáticamente, sin otro requisito que la

solicitud respectiva por parte de su titular, en la cual se dejará expresa constancia de que no se encuentra incurso en ninguna de las situaciones previstas en el presente artículo. Esta solicitud podrá ser presentada hasta el último día de vigencia del Registro Sanitario.

Art. 27.- Si se hubiere vencido el Registro Sanitario y no se presentara la solicitud de reinscripción, el producto no podrá importarse, fabricarse ni comercializarse en el país, según el caso. La Autoridad Sanitaria competente, dispondrá del decomiso del producto y la sanción correspondiente.

Art. 28.- Las vacunas de influenza estacional se sujetarán a reinscripción anual, bajo la modalidad de cambio al Registro Sanitario, siempre y cuando cumplan los requisitos de presentación de estudios clínicos que prueben su seguridad, verificación de que la fórmula corresponde a la recomendada por la OMS y que no hay otros cambios que afectan su calidad.

CAPITULO IX

DE LA MODIFICACION, SUSPENSION Y CANCELACION DEL REGISTRO SANITARIO

Art. 29.- Toda modificación o cambio en el medicamento biológico para uso y consumo humano posterior a la obtención del Registro Sanitario, se notificará obligatoriamente, antes de su implementación por el solicitante o titular del Registro Sanitario, a través de una solicitud dirigida a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, en la que se indique que tipo de modificación se va a realizar.

Art. 30.- El solicitante requiere tramitar un nuevo Registro Sanitario en los siguientes casos:

1. Cambio de material biológico de partida;
2. Cambio de forma farmacéutica;
3. Cambio del laboratorio fabricante del producto terminado.
4. Cambio en la fórmula de composición que altere las especificaciones de estabilidad del medicamento;
5. Cambio de concentración del principio activo;
6. Cambio, aumento o disminución de los excipientes; y,
7. Modificación o actualización de cepas en vacunas, u otras variaciones que afecten la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, excepto en el caso de vacunas de influenza estacional.

Cuando se conceda un nuevo Registro Sanitario por alguno de los cambios antes mencionados, se anulará automáticamente el Registro Sanitario anterior.

Art. 31.- El solicitante no requerirá tramitar un nuevo Registro Sanitario para medicamentos biológicos para uso y consumo humano, en los siguientes casos, sin embargo, éstos serán notificados a la Agencia Nacional de Regulación, Control y vigilancia Sanitaria-ARCSA, o quien ejerza sus competencias:

1. Cambio en la naturaleza del material del envase, siempre y cuando los fabricantes presenten lo establecido en el Instructivo correspondiente;
2. Cambio del nombre del producto;
3. Cambio de razón social del fabricante;
4. Cambio de razón social del titular;
5. Cambio del titular del producto o titular del Registro Sanitario (cuando no es el fabricante);
6. Cambio de dirección, ciudad o país del fabricante del principio activo o ingrediente farmacéutico activo, del producto terminado, o del proveedor del ingrediente farmacéutico activo;
7. Cambio de nombre o razón social del solicitante;
8. Cambio de distribuidor;
9. Cambio, aumento o disminución de las presentaciones;
10. Variaciones en el periodo de vida útil del medicamento;
11. Cambio en las metodologías empleadas en el control de calidad, o en las especificaciones de las mismas;

12. Modificación o inclusión de una nueva indicación terapéutica a excepción del medicamento biosimilar que quiera modificar o incluir una nueva indicación terapéutica que todavía no ha sido aprobada para el medicamento biológico de referencia y requerirá un nuevo Registro Sanitario; y,
13. Cambio o ampliación de contraindicaciones.

El fabricante o distribuidor estará obligado a comunicar a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza a sus competencias, cualquiera de las modificaciones antes señaladas en el término de treinta (30) días. De no existir observación o pronunciamiento expreso por parte de la ARCSA, o quien ejerza sus competencias, se entenderá por aceptada la solicitud.

Cualquier otra modificación no mencionada anteriormente, se notificará a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias. Las mismas no incurrirán en aprobación automática.

Art. 32.- La Autoridad Sanitaria Nacional a través de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, podrá cancelar el Registro Sanitario del medicamento biológico para uso y consumo humano, si como resultado de las acciones de vigilancia y control:

1. Se cancela el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)
2. Se cancela el permiso de funcionamiento del establecimiento farmacéutico.
3. Se detecte que el medicamento pudiere provocar perjuicio a la salud, o se presenten alertas sanitarias relacionadas con la seguridad o eficacia del medicamento:
4. Por obtención fraudulenta del Registro Sanitario, una vez que ésta haya sido comprobada.
5. Por prohibición de comercialización en el país de origen relacionada a la seguridad y eficacia del producto.
6. Cuando se compruebe que el medicamento o el fabricante no cumpla con los requisitos o condiciones establecidas en la Ley Orgánica de Salud vigente y en el presente Reglamento.
7. Por cierre definitivo del establecimiento farmacéutico titular.
8. Cuando el titular del Registro Sanitario lo solicite.
9. Cuando no haya evidencia de comercialización del producto en el mercado nacional, de acuerdo a los términos establecidos en el Instructivo.

La suspensión del Registro Sanitario no podrá ser superior a un (1) año, dependiendo de las causas que motiven dicha suspensión, plazo en el cual el titular del Registro Sanitario debe solucionar las novedades que originaron la suspensión, caso contrario se procederá a la cancelación definitiva, sin necesidad de otro trámite previo.

Art. 33.- La suspensión o cancelación del Registro Sanitario de los productos sujetos a este Reglamento, lleva implícita la prohibición de su fabricación, importación y exportación, su retiro inmediato del mercado y el decomiso. Para tal efecto, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, notificará al titular del Registro Sanitario y comunicará el particular por un medio de difusión masiva.

CAPITULO X DEL REGISTRO SANITARIO POR HOMOLOGACION

Art. 34.- La Autoridad Sanitaria Nacional, a través de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, otorgará el Certificado de Registro Sanitario para medicamentos biológicos para uso y consumo humano importados, mediante Homologación.

Art. 35.- Para fines de Registro Sanitario de estos medicamentos, se entenderá por Homologación el reconocimiento oficial de los Registros Sanitarios otorgados por Autoridades Sanitarias de los países cuyas agencias reguladoras de medicamentos han sido calificadas por la Organización

Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional, así como aquellos Registros Sanitarios otorgados por Autoridades Sanitarias de Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Japón, por el proceso centralizado de registro de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por el Ministry of Food and Drug Safety de la República de Corea del Sur.

Se entenderá también por homologación el reconocimiento oficial de los Registros Sanitarios otorgados por países cuyos medicamentos biológicos, exclusivamente vacunas, han sido precalificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS).

Art. 36.- Podrán acceder a un proceso por Homologación para la obtención del Registro Sanitario únicamente aquellos medicamentos biológicos que constan en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos vigente, siempre que el principio activo de dicho medicamento no exceda de cinco (5) registros sanitarios vigentes en Ecuador. Solo se homologarán los certificados de registro sanitario de medicamentos que se hayan emitido y se comercialicen en países cuyas agencias reguladoras de medicamentos hayan sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional, así como aquellos Registros Sanitarios otorgados por las autoridades sanitarias de Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Japón, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por al Ministry of Food and Drug Safety de la República de Corea del Sur.

Los países mencionados en los artículos precedentes estarán incluidos en la lista de países autorizados por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, quien mantendrá esta lista actualizada periódicamente y publicada a través de su página web.

Adicionalmente aquellos medicamentos biológicos que se encuentren aprobados en el programa de Precalificación de Medicamentos (PQP) catalogados por la OMS podrán acceder a un proceso por homologación.

Se exceptúan de estas disposiciones, los requerimientos debidamente motivados que realice la Autoridad Sanitaria Nacional o su delegado; en razón de lo cual, se podrá obtener el respectivo registro sanitario por homologación.

Art. 37.- Para la obtención del Registro Sanitario de medicamentos biológicos para uso y consumo humano por homologación, se presentarán ante la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, los siguientes requisitos:

1. Nombramiento vigente del representante legal en Ecuador del solicitante, o poder otorgado por dicho representante legal inscrito en el Registro Mercantil y RUC, en caso de personas jurídicas. Para personas naturales, se presentará la cédula de identidad y el RUC, documentos que serán verificados en línea.
2. Autorización del titular del producto para que se solicite al Registro Sanitario en Ecuador, documento que debe estar apostillado o legalizados por agentes diplomáticos o consulares del país en el territorio del cual se debe exhibir el documento según corresponda.
3. Número de permiso de funcionamiento del establecimiento farmacéutico del solicitante del Registro Sanitario, el cual será verificado internamente por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA. Si el solicitante corresponde a un servicio de sangre, el permiso de funcionamiento será el emitido por la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada - ACESS.
4. Certificado de Registro Sanitario emitido por las autoridades sanitarias o agencias reguladoras de medicamentos de alguno de los países a los que se refiere el artículo 35 de este Reglamento, siempre y cuando el medicamento haya sido registrado como medicamento biológico en el país con el cual se homologa. La Autoridad Sanitaria Nacional o su delegado podrá establecer excepciones debidamente motivadas para aquellos medicamentos que no haya sido registrado como

medicamento biológico en el país con el cual se homologa.

5. Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente, según el modelo de la OMS, emitido por la autoridad sanitaria competente del país del cual se está homologando el Registro Sanitario, se debe detallar en el CPF o en sus anexos la información del laboratorio fabricante del ingrediente farmacéutico activo, del producto terminado, del acondicionador y del disolvente, según corresponda. Cuando el medicamento biológico posea diferentes presentaciones comerciales con diferentes envases primarios, el CPF debe presentarse por cada presentación comercial. En el caso que el medicamento biológico contenga en su presentación comercial un dispositivo médico debe estar incluido en los anexos del Certificado de Producto Farmacéutico.

6. Proyecto de etiquetas externas e internas, para cada presentación comercial de los envases primario y secundario con las que se comercializará el producto en el país, redactadas en idioma castellano, con caracteres claramente legibles e indelebles de conformidad al instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA emita para el efecto. Una vez aprobado el Registro Sanitario, en el término máximo de ciento veinte (120) días presentará las etiquetas definitivas con la impresión del número del Registro Sanitario, requisito indispensable para la comercialización del medicamento.

7. El prospecto dirigido al usuario y al profesional de la salud, redactado en idioma castellano, con caracteres claramente legibles e indelebles, que debe incluirse en el envase del medicamento biológico, de conformidad al instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria- ARCSA emita para el efecto.

8. Estudios de estabilidad natural a tiempo real y estudios de estabilidad acelerada para el ingrediente farmacéutico activo y producto terminado, de acuerdo al instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA emita para el efecto, en conformidad con las directrices de las Guías ICH, de la OMS, u otras directrices que estén en consonancia con el estado actual del progreso científico, basado en normas o guías internacionales vigentes.

9. Metodología analítica validada tanto del ingrediente farmacéutico activo como del producto terminado.

10. Resumen de las Características del Producto (RCP), de acuerdo al instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA emita para el efecto; plan de manejo de riesgos, que incluya especificaciones de seguridad del producto, plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos, de conformidad con las Guías ICH E2E.

11. Certificado vigente de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del (los) fabricante(s) que intervienen en el proceso de producción del medicamento, como por ejemplo fabricante del/los principio(s) activo(s), del producto terminado, del disolvente, del laboratorio acondicionador del producto terminado, según corresponda. El Certificado de BPM debe indicar las áreas para las cuales está autorizado y certificado el establecimiento. En el caso que el medicamento biológico incluya en su presentación comercial un dispositivo médico debe presentarse el Certificado de cumplimiento de la Norma ISO aplicable o el Certificado de BPM debidamente legalizado.

12. Estudios no clínicos y clínicos conforme lo detallado en los módulos 4 y 5 del artículo 6 y en el artículo 23, según corresponda.

La Autoridad Sanitaria Nacional, a través de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, durante el control por registro del medicamento biológico con Registro Sanitario por homologación, podrá solicitar al titular de dicho registro, en el momento que considere necesario, el dossier o expediente completo, mismo que deberá tener disponible el titular del Registro Sanitario en el Ecuador y que contendrá los requisitos para medicamentos biológicos contemplados en los Capítulos II, IV, V, VI y VII del presente Reglamento, según el caso.

Art. 38.- Para el otorgamiento del Registro Sanitario se seguirá el siguiente procedimiento:

1. El usuario ingresará vía electrónica a través del Sistema automatizado que la ARCSA defina para el efecto, el formulario de solicitud de inscripción de Registro Sanitario de medicamentos biológicos para uso y consumo humano y seleccionará como tipo de inscripción la opción "homologación".

2. El usuario escaneará e ingresará en el sistema todos los documentos adjuntos que constan en el artículo 37 del presente Reglamento. Si los documentos adjuntos exceden la capacidad de almacenamiento del sistema, el usuario debe grabar la información en un disco compacto CD e

ingresarlo en Secretaría General de Planta Central o de las Coordinaciones Zonales.

3. Una vez que el usuario ingrese el formulario de solicitud y los documentos adjuntos establecido en la presente Resolución, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, revisará el formulario conforme a la lista de verificación correspondiente y que la documentación adjunta haya sido cargada en el sistema; a su vez la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA validará la categoría de pago diferenciado del importe por la obtención del Registro Sanitario conforme la normativa vigente de tasas. Esta revisión del formulario no corresponde al análisis de la documentación técnico legal ingresada por el usuario.

4. En caso de que la documentación no esté completa, se devolverá el trámite al usuario por única vez para que subsane la observación en el término máximo de cinco (5) días, en caso de no realizarlo en el tiempo establecido o no se subsane la observación, su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva, el proceso.

5. En caso de que la documentación esté completa, el sistema notificará al usuario el monto a pagar, luego de lo cual dispondrá de diez (10) días término para realizar la cancelación del importe de derecho económico (tasa) correspondiente, caso contrario su solicitud reflejará el estado de "solicitud no aprobada" y se cancelará de forma definitiva el proceso;

6. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, generará la factura a nombre del solicitante del registro sanitario.

7. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA categorizará la complejidad del trámite clasificándolos como Alto Medio o Bajo.

8. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, realizará el análisis técnico - químico y seguridad eficacia.

9. En el caso en que el informe de análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia, no haya contenido objeciones; se emitirá el respectivo Certificado de Registro Sanitario. El tiempo del análisis del proceso por parte de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA dependerá de la complejidad del trámite (inscripción, reinscripción o modificación).

10. En el caso en que el análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia contenga observaciones, se generará a través del sistema un único informe de objeciones que le autorizará al usuario a salvar las mismas por primera vez, en un término máximo de treinta (30) días para medicamentos biológicos de fabricación nacional y un término máximo de sesenta (60) días para medicamentos biológicos de fabricación extranjera.

11. En el caso en que las objeciones no hayan sido salvadas adecuadamente o no se hayan salvado en el tiempo establecido, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria- ARCSA autorizará por segunda y última vez al usuario para salvar las observaciones del informe inicial de objeciones, en un término máximo de treinta (30) días para medicamentos biológicos de fabricación nacional y un término máximo de sesenta (60) días para medicamentos biológicos de fabricación extranjera. Una vez recibidas las objeciones corregidas, si estas son favorables, se emitirá el respectivo Certificado de Registro Sanitario, a través del sistema informático establecido por la Agencia ARCSA.

12. En el caso en que las objeciones no hayan sido solventadas o no se hayan entregado en el tiempo establecido por una segunda ocasión, el proceso se cancelará definitivamente y el valor de la tasa correspondiente no será devuelto.

13. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA podrá convocar a su Comité de Asesores internos o Expertos Externos cuando así lo requiere durante el proceso de obtención de registro sanitario, previo envío al usuario del informe único de objeciones.

Art. 39.- Para aquellos productos provenientes de países cuyos estudios de estabilidad no se han realizado para las condiciones climáticas de Zona IV (según clasificación de ICH para estudios de estabilidad), la vida útil del medicamento registrado por homologación será definida por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias.

En caso que el solicitante o el titular de Registro Sanitario solicite una vida útil mayor a la establecida en este artículo, deberá presentar los estudios de estabilidad correspondientes que respalden el tiempo de vida útil propuesto, así como las condiciones de almacenamiento para el Ecuador.

CAPITULO XI DEL CONTROL POSREGISTRO

Art. 40.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, realizará periódicamente controles posregistro a los medicamentos biológicos para uso y consumo humano, que hubiesen obtenido el Certificado de Registro Sanitario, implementando acciones de vigilancia y control en los lugares de fabricación, almacenamiento, transporte y expendio de dichos productos.

Art. 41.- La metodología analítica para el análisis de control de calidad posregistro será la misma presentada para la obtención del Registro Sanitario.

Art. 42.- El muestreo para el análisis de control de calidad posregistro estará a cargo de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, que actuará con profesionales Farmacéuticos, de acuerdo al procedimiento que se establezca y con las garantías dispuestas en la Ley Orgánica de Salud. El muestreo se realizará de forma aleatoria en: laboratorios de producción, casas de representación, establecimientos de logística y almacenamiento, distribuidoras, locales aduaneros y otros establecimientos autorizados para almacenamiento de medicamentos biológicos. Los medicamentos muestreados deberán encontrarse dentro del período de su vida útil, en su envase original y sin alteraciones.

Durante el muestreo se verificará las condiciones de almacenamiento de acuerdo a las Normas de Buenas Prácticas.

Art. 43.- El representante legal del establecimiento que produzca e importe un medicamento biológico para uso y consumo humano, está obligado a proporcionar, sin costo alguno, las muestras requeridas para el análisis de las mismas, por la Comisión Inspectoría designada para el control posregistro, a efecto de que el laboratorio oficial, verifique el control de calidad del producto registrado.

Art. 44.- Las muestras representativas tomadas del mismo lote se dividirán en tres grupos numerados de uno a tres, convenientemente empacados, rotulados y sellados, de los cuales un grupo se entregará al representante del establecimiento en el que se realizará el muestreo, otro en custodia de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias y el tercer grupo ingresará al laboratorio para el control de calidad.

Art. 45.- Si durante el muestreo se encuentra que los productos no cumplen con los requisitos legalmente establecidos y las especificaciones técnicas descritas en el correspondiente Registro Sanitario, se suspenderá automáticamente el Certificado de Registro Sanitario, hasta que se emitan los resultados del análisis de control de calidad y se salven las objeciones encontradas, para lo cual la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, emitirá el informe correspondiente, sin perjuicio de las otras sanciones establecidas en la Ley.

Art. 46.- Del muestreo se levantará un acta en tres ejemplares, que será suscrita por el representante legal o propietario del establecimiento en el que se lo realizó y por los profesionales técnicos que ejecuten esta actividad, en la que se hará constar entre otros datos, la cantidad de muestras tomadas. Un ejemplar del acta ingresará con las muestras al laboratorio de control de calidad, otro ejemplar quedará en el establecimiento y el tercer ejemplar quedará en custodia de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias.

Art. 47.- Todo medicamento biológico para uso y consumo humano, se someterá a control de calidad, dos veces como mínimo durante la vigencia del Registro Sanitario, por muestreo aleatorio, con muestras tomadas en cualquier establecimiento del país.

Art. 48.- Si los resultados del control de calidad determinan que el medicamento biológico para Uso y Control Humano, no cumple con los estándares bajo los cuales se otorgó el respectivo Registro Sanitario, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, suspenderá o cancelará el Registro Sanitario, según corresponda y comunicará la prohibición de comercialización del producto, como medidas de seguridad hasta que se demuestre que el producto cumple con los estándares de calidad.

Art. 49.- Como parte del control posregistro, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA, o quien ejerza sus competencias, evaluará los resultados de los programas de fármaco vigilancia y estudios de utilización de medicamentos biológicos, presentados por el solicitante durante la vigencia del Registro Sanitario, con la finalidad de precautelar la seguridad del uso de los mismos. Dichas evaluaciones se notificarán a la Autoridad Sanitaria Nacional.

Art. 50.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, será la responsable de realizar la farmacovigilancia de todos los medicamentos biológicos. El uso de los medicamentos biotecnológicos y biosimilares será sujeto a reporte especial para un seguimiento estrecho de farmacovigilancia de acuerdo al Instructivo para este Reglamento.

CAPITULO XII SANCIONES

Art. 51.- El incumplimiento a las disposiciones contenidas en el presente Reglamento será sancionado de conformidad a lo establecido en la Ley Orgánica de Salud.

CAPITULO XIII DEFINICIONES

Art. 52.- Para fines del presente Reglamento, se considerarán las siguientes definiciones:

Actividad biológica.- Es la facultad o capacidad específica del producto de lograr un efecto biológico definido. Se utiliza para múltiples propósitos en la evaluación de la calidad del producto y constituye un requisito para la caracterización y el análisis por lotes. Lo ideal es que el análisis biológico refleje el mecanismo de acción de la proteína y sirva por lo tanto de vínculo con la actividad clínica. Un análisis biológico constituye una medida de la calidad de la "función" del producto proteico y se puede usar para determinar si una variante del producto tiene el nivel apropiado de actividad (es decir, una sustancia relacionada con el producto) o es inactivo (y por consiguiente se define como impureza). El análisis biológico también complementa los análisis fisicoquímicos al confirmar la correcta estructura de alto orden de la molécula. Por tanto, el uso de uno o más análisis biológicos relevantes de precisión y exactitud apropiadas constituye un procedimiento importante para confirmar la ausencia de una diferencia funcional significativa entre el medicamento biosimilar y el medicamento biológico de referencia.

ADN recombinante.- Se aplica este nombre a moléculas producidas por la unión artificial y deliberada, in vitro, de ADN proveniente de dos organismos diferentes que normalmente no se encuentran juntos. Al introducirse este ADN recombinante en un organismo, se produce una modificación genética que permite la adición de un nuevo ADN al organismo, conllevando a la modificación de rasgos existentes o la expresión de nuevos rasgos.

Anticuerpo.- Proteína perteneciente a la fracción de las gammaglobulinas: inmunoglobulina (Ig) formada o secretada por los linfocitos B y las células plasmáticas en respuesta a un estímulo antigénico, que según la teoría de selección clonal es muy específica contra éstos.

Anticuerpos monoclonales.- Son inmunoglobulinas derivadas de un mismo clon de linfocito B, cuyo clonaje y propagación se realizan en líneas de células continuas.

Antígeno.- Denominación para cualquier sustancia (xenógena, alógena, isógena o autógena) con

grupos químicamente característicos, que el organismo considera extraña y que posee la capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria. Es también la denominación de sustancias con capacidad de desencadenar una reacción inmunitaria (reacción antígeno -anticuerpo), pero sin capacidad inmunógeno.

Aseguramiento de la calidad.- Sistema planificado de actividades cuyo propósito es asegurar un producto de calidad. El sistema incluye todas las medidas requeridas para asegurar la producción de lotes uniformes de medicamentos que cumplan con las especificaciones establecidas de identidad, potencia, pureza y otras características. También se refiere a las actividades de control posterior a la comercialización del medicamento que tienen por objeto la observancia de las buenas prácticas de manufactura, almacenaje, transporte, distribución, administración, dispensación y otras que determine la Autoridad Sanitaria.

Banco de células de trabajo.- Cultivo de células derivado de un banco de células maestro que son destinados a la preparación de los cultivos de producción. El Banco de Células de Trabajo son usualmente almacenadas a - de 70 grados centígrados o temperaturas inferiores.

Banco de células maestro.- Cultivo de células caracterizadas, de origen conocido, que son distribuidos en contenedores o envases, en una misma operación, de tal manera que se asegura su uniformidad y estabilidad durante el almacenamiento, El Banco Maestro es usualmente almacenado a 70 grados centígrados o temperaturas inferiores.

Caracterización.- Técnicas analíticas utilizadas para la determinación de las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, las propiedades inmunoquímicas, la pureza e impurezas de los medicamentos biológicos.

Cepa.- Grupo de organismos de una misma especie que poseen una o pocas características distintivas; las cuales se mantienen artificialmente con propósitos de domesticación, para experimentos genéticos o para el control de calidad de medicamentos.

Certificado de libre venta.- Documento expedido por la autoridad reguladora o responsable del registro de medicamentos, en el que se certifica que el producto a que se refiere el certificado está autorizado para la venta o distribución en el país o región del ámbito de la autoridad regulador.

Certificado de Producto Farmacéutico.- Certificación propuesta por la OMS y emitida por el país de exportación como parte del Sistema de Certificación de la Calidad de los Productos farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional.

Código Nacional de medicamento registrado.- Es la codificación dada a un medicamento al aprobarse su Registro. Este código lo identifica de una manera única y singular.

Denominación Común Internacional (DCI).- Nombre común recomendado por la Organización Mundial de la Salud, con el objeto de lograr su identificación internacional para los ingredientes activos en los medicamentos.

Ejercicio de comparabilidad.- Comparación en igualdad de condiciones entre un medicamento biosimilar y un medicamento biológico de referencia previamente autorizado, con el objeto de establecer su similaridad en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. Los medicamentos deben compararse en el mismo estudio y utilizando los mismos procedimientos.

Estudio clínico.- Investigación realizada en seres humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y fármaco dinámicos de un producto en investigación, e identificar reacciones adversas y estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación, con el fin de garantizar su seguridad y eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

Estudios de estabilidad acelerada.- Estudio diseñados para determinar la tasa de cambio de las propiedades del medicamento biológico con el tiempo, como consecuencia de la exposición a temperaturas superiores a las recomendadas para el almacenamiento. Estos estudios pueden proporcionar datos útiles de soporte para el establecimiento de la vida útil, o las especificaciones de liberación pero no se debe utilizar para pronosticar en tiempo real, condición de estabilidad del medicamento biológico.

Estudios de estabilidad en tiempo real (a largo plazos).- Experimentos relacionados con las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un medicamento biológico, durante y más allá del tiempo de vida útil y el periodo de almacenamiento previstos, y que se hacen en muestras mantenidas en condiciones de almacenamiento semejantes a las que habrá en el mercado al que van destinadas. Los resultados se utilizan para determinar el tiempo de vida útil.

Estudio no clínico.- Estudio para evaluar de actividad de los efectos del medicamento en animales.

Excipiente.- Es la materia, incluida en las formas farmacéuticas, que se añade a sustancias medicinales para posibilitar su preparación y estabilidad, modificar propiedades organolépticas, servir de vehículo o favorecer las condiciones físico químicas o de biodisponibilidad del medicamento.

Factores de coagulación.- Proteínas originales de la sangre que participan y forman parte del coágulo sanguíneo.

Fecha de caducidad.- Periodo dentro del cual se espera que los medicamentos biológicos mantengan sus especificaciones de calidad establecidas en el Registro Sanitario, si es almacenada correctamente según las recomendaciones del Fabricante, y de acuerdo a lo demostrado por los estudios de estabilidad efectuados en los medicamentos biológicos.

Fermentación.- Proceso de crecimiento de microorganismos para generar diferentes productos químicos o compuestos farmacéuticos.

Hermocentro.- Es un establecimiento de alta complejidad de referencia nacional que realiza la promoción de la donación voluntaria de sangre, la producción y logística de componentes sanguíneos que se entregan a los Centros de Colecta y Distribución y Servicios de Medicina Transfusional del Sistema Nacional de Salud, basados en un sistema de gestión de la calidad. Centraliza el subproceso de análisis laboratorial de la Red de Servicios de Sangre públicos y privados del país. Es un centro de capacitación, entrenamiento e investigación en temas de sangre; de conformidad a la "Tipología sustitutiva para homologar los establecimientos de salud por niveles de atención y servicios de apoyo del Sistema Nacional de Salud", expedida mediante Acuerdo Ministerial No. 5212, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 428 de 30 de enero del 2015 , o la norma que la sustituya.

Hemoderivados.- Son medicamentos biológicos obtenidos a partir de la sangre y plasma humano, sometidos a procesos de industrialización y estandarización, ofreciéndoles calidad, estabilidad, actividad y especificidad.

Clasificación de los Hemoderivados y Afines.- Se considerarán como Homólogos o Heterólogos según su origen:

- a. Hemoderivados y Afines Homólogos: Derivados sanguíneos o Afines cuyo origen sea humano, ejemplo: albumina, factores de coagulación y las inmunoglobulinas.
- b. Hemoderivados y Afines Heterólogos: Derivados sanguíneos o Afines cuyo origen sea animal, ejemplo: toxinas, sueros hiperinmunes.

Inmunogenicidad.- Es la capacidad que tiene un medicamento para producir una inmunorespuesta, por ejemplo: el desarrollo de anticuerpos específicos, una respuesta mediada por linfocitos T o una

reacción alérgica o anafiláctica. El cual puede neutralizar el biológico de la misma medicación afectando la misma respuesta clínica, afectando negativamente al tratamiento subsecuente o puede causar reacciones adversas potencialmente fatales tales como autoinmunidad.

Inmunoglobulinas.- Proteínas plasmáticas que actúan como anticuerpos para la defensa específica del organismo.

Intercambiabilidad.- Un medicamento farmacéutico "intercambiable" es aquel que es terapéuticamente equivalente al medicamento de referencia (innovador).

Liberación de lote.- Proceso de evaluación de los medicamentos biológicos, requerido para aprobar su uso en el mercado. Este proceso, se puede llevar a cabo, mediante revisión documental y complementarse con ensayos de laboratorio, cuando la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA considere necesario.

Liberación del primer lote.- Es el proceso de evaluación del primer lote de medicamentos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y otros que la Autoridad Sanitaria determine, requerido para aprobar su uso en el mercado. Este proceso, se puede llevar a cabo, mediante revisión documental y complementarse con ensayos de laboratorio, cuando la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA considere necesario. Entendiéndose como primer lote al lote del producto que ingresa por primera vez en el Ecuador, contado a partir de la obtención del registro sanitario nacional; así como cuando se obtenga un nuevo registro sanitario nacional del mismo producto.

Liberación lote a lote.- Es el proceso de evaluación de cada lote individual de la vacuna o hemoderivado requerido para aprobar su uso en el mercado; es decir, el control independiente de cada lote para asegurar que todos los lotes producidos y usados en un país, cumplen con las especificaciones de calidad establecidas. Este proceso, se puede llevar a cabo, mediante revisión documental y complementarse con ensayos de laboratorio, cuando la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA considere necesario.

Líneas celulares.- Población de células obtenidas a partir del primer subcultivo de un cultivo primario.

Lote.- Es una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto fabricado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. El número de lote de los medicamentos debe estar impreso en el envase y material de empaque con carácter irremovible.

Materiales de partida.- Toda sustancia de origen biológico tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los sustratos celulares recombinantes o no.

Materias primas.- Cualquier sustancia utilizada en la fabricación o extracción de principio activo, pero de la cual no deriva directamente el principio activo.

Medicamento biológico.- Es aquel medicamento de uso y consumo humano obtenido a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos:

- Crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos.
- Empleo de células eucariotas.
- Extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales.
- Los productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas,
- La propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.

Medicamento biotecnológico.- Se consideran aquellos productos de origen biológico de tipo proteico obtenidos por procesos biotecnológicos (ingeniería genética), u obtenidos por medio de técnicas de combinación de ácidos nucleicos del ADN recombinante, tecnología de hibridomas o líneas celulares continuas transformadas, expresadas en tejidos animales o en formas de vida microbiana, incluyendo a los anticuerpos monoclonales, enzimas, hormonas, citoquinas. En su mayoría estos productos son empleados en terapias de enfermedades crónicas.

Medicamento biológico de referencia.- Es aquel utilizando como comparador en los estadios de comparabilidad para el registro de biosimilares, a fin de demostrar similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Solo un medicamento que haya sido autorizado sobre la base de un expediente o dossier de registro completo a nivel nacional o internacional, ante autoridades reguladoras de alta vigilancia, o ante aquellas reconocidas como autoridades de referencia regional por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud puede ser utilizado como medicamento biológico de referencia.

Medicamento Innovador.- Es aquel que ha sido autorizado por la Autoridad Sanitaria sobre la base de un expediente completo de registro; es decir la indicación o las indicaciones de uso fueron autorizadas sobre la base de los datos completos de calidad, eficacia y seguridad.

Medicamento biosimilar.- Medicamento biológico que ha demostrado mediante el ejercicio de comparabilidad que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia al medicamento biológico de referencia.

Medicamento biológico en su embalaje primario.- Es el producto biológico que haya cumplido todas las etapas de producción, formulado en su forma farmacéutica final, acondicionada en su recipiente final (embalaje primario), estéril si se aplica, sin incluir el proceso de etiquetado y embalaje y liberado por el control de calidad del fabricante.

Medicamento biológico intermediario.- Es el producto farmacéutico, de origen biológico, parcialmente procesado, que se someterá a las etapas siguientes de fabricación, antes de convertirse en un producto a granel.

Medicamento biológico terminado.- Es el producto farmacéutico, de origen biológico, que haya cumplido todas las etapas de producción, incluyendo el proceso de etiquetado y embalaje.

Modificaciones post-transduccionales.- Variantes moleculares del producto deseado formadas durante la manufactura y/o el almacenamiento, las cuales son activas y no tienen efecto negativo en la seguridad y eficacia del producto final. Estas variantes poseen propiedades similares.

Plasma.- Porción líquida que queda tras la separación de los elementos celulares de la sangre total anticoagulada mediante centrifugación, sedimentación o plasmaféresis.

Preservante.- Agente químico agregado para prevenir el deterioro por oxidación (antioxidantes) o para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos introducidos accidentalmente durante el proceso de manufactura o su uso (conservante antimicrobiana).

Principio activo (PA) o ingrediente farmacéutico activo (IFA) (para medicamentos biológicos).- Es cualquier sustancia o mezcla de sustancias de origen biológico (tales como: microorganismos, órganos, tejidos, diseños celulares biotecnológicos, entre otros) utilizada en un medicamento, para ejercer actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, atenuación, tratamiento o prevención de enfermedades o para tener un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas en el humano.

Pool.- Es la mezcla, en un único recipiente, de más de un componente sanguíneo de iguales características provenientes de diferentes donantes.

Reactogenecidad.- Reacciones adversas locales o sistémicas que se considera que se han producido en relación causal a la aplicación de una vacuna.

Registro Sanitario.- Es la certificación otorgada por la autoridad sanitaria nacional para la importación, exportación y comercialización de los productos de uso y consumo humano señalados en el artículo 137 de la Ley Orgánica de Salud. Dicha certificación es otorgada cuando se cumpla con los requisitos de calidad, seguridad, eficacia y aptitud para consumir y usar dichos productos cumpliendo con los trámites establecidos en la citada Ley y sus Reglamentos.

Reinscripción de Registro Sanitario.- Es el procedimiento mediante el cual, se actualiza el certificado de Registro Sanitario, una vez concluido su periodo de vigencia, siempre que el medicamento conserve todas las características aprobadas durante la inscripción.

Seroconversión.- Aumentos predefinidos en las concentraciones de anticuerpos, ya sea porque se correlacionen con la transición de seronegativo a seropositivo, o con un aumento clínicamente significativo de niveles preexistentes de anticuerpos. Este parámetro proporciona información sobre la inmunogenicidad de vacunas.

Servicios de sangre.- Son establecimientos de alta, mediana y baja complejidad que promocionan la Donación Voluntaria Altruista Repetitiva y No Remunerada de Sangre alogénica y autóloga, colectan sangre y componentes sanguíneos, producen, distribuyen y utilizan componentes sanguíneos. Además gestionan la calidad y la hemovigilancia; de conformidad a la "Tipología sustitutiva para homologar los establecimientos de salud por niveles de mención y servicios de apoyo del Sistema Nacional de Salud", expedida mediante Acuerdo Ministerial No. 5212, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 428 de 30 de enero del 2015, o la norma que lo sustituya.

Sustrato celular.- Células utilizadas para la manufactura de un producto.

Trazabilidad.- Es la posibilidad de encontrar y seguir el rastro, a través de todas las etapas de producción, transformación y distribución, de un medicamento (para uso humano) o una sustancia distinta a ser incorporada en medicamentos o con probabilidad de serlo.

Titular del producto.- Es la persona natural o jurídica propietaria del producto, lo que debe demostrarse documentadamente.

Titular del registro sanitario.- Es la persona natural o jurídica a cuyo nombre es emitido el certificado de registro sanitario, y es el responsable jurídica y técnicamente de la calidad del producto en el país.

Vacunas.- Son medicamentos inmunobiológicos que contienen una o mas sustancias antigenicas que al inocularse, son capaces de inducir inmunidad especifica activa, para proteger, reducir la severidad o combatir las enfermedades causadas por el agente que originó los antígenos.

Validación.- Serie de procedimientos o acciones documentadas, en concordancia con los principios de las buenas prácticas de fabricación, que demuestre que los procesos, equipos, materiales, actividades o sistemas cumplen con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

DISPOSICIONES GENERALES;

PRIMERA.- Los laboratorios farmacéuticos, casas de representación o distribuidoras farmacéuticas que se dediquen a la fabricación y comercialización de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, solicitarán el Registro Sanitario de los mismos y serán responsables de las implicaciones legales que éste involucre como titulares, ante la Autoridad Sanitaria Nacional.

SEGUNDA.- Los centros donde se obtiene sangre o plasma, empleados en la fabricación de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, así como las industrias y distribuidoras de

estos, contará con sistemas de gestión de calidad que serán evaluados periódicamente por la autoridad competente.

TERCERA.- Si por emergencia sanitaria debidamente declarada por la autoridad competente se requiere de medicamentos biológicos que no cuenten con Registro Sanitario ecuatoriano, la Autoridad Sanitaria Nacional podrá importar los mismos al amparo, de las excepciones establecidas en la Ley Orgánica de Salud, mientras se evalúa la documentación necesaria para la obtención de dicho Registro Sanitario.

CUARTA.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, en casos plenamente justificados ante la Autoridad Sanitaria Nacional, podrá solicitar información adicional a la establecida en el presente Reglamento, para emitir el Registro Sanitario de un medicamento biológico para uso y consumo humano.

QUINTA.- Todo documento emitido en el exterior por personas naturales o jurídicas, proveniente de Estados signatarios del Convenio de La Haya, presentado para la obtención del Registro Sanitario de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, contará con la adición de la apostilla. Para documentos públicos y privados extranjeros del resto de países, será necesario contar con la legalización diplomática o consular ecuatoriana.

SEXTA.- Aquellos medicamentos biológicos que hayan obtenido en su país de origen el Registro Sanitario por procesos "fast track" o por tramites "simplificados"; no podrán solicitar la homologación del Registro Sanitario en Ecuador. En estos casos, los solicitantes deberán ingresar la solicitud de Registro Sanitario por el método regular de obtención, cumpliendo con todos los requisitos descritos en la normativa vigente. La ARCSA constatará con la Agencia Regulatoria del país emisor del Certificado de Libre Venta o Certificado de Producto Farmacéutico, el proceso por el cual se obtuvo el Registro Sanitario del medicamento biológico.

SEPTIMA.- En el caso de que la autoridad sanitaria del país extranjero no emita certificado de Registro Sanitario o Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura en físico, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA verificará y aceptará su registro en la página web oficial de dicha autoridad, únicamente cuando el producto o laboratorio Farmacéutico ha sido registrado por autoridades sanitarias de los países cuyas agencias reguladoras de medicamentos han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional, así como aquellos registrados por Autoridades Sanitarias de Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Japón, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por el Ministry of Food and Drug Safety de la República de Corea del Sur.

El registro que se verifique en línea deberá estar vigente y conforme la información presentada en la solicitud. En el caso de que la información de la página web oficial de la autoridad sanitaria extranjera no contenga toda la información necesaria, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA podrá solicitar la documentación de respaldo que avale la información faltante.

OCTAVA.- Para el proceso de control posregistro, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, a través del laboratorio de referencia, solicitará al titular del Registro Sanitario los estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos, reactivos especiales y los procedimientos necesarios para la evaluación del medicamento biológico, según sea el caso, los mismos que serán entregados a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA en el plazo máximo de cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha, de la solicitud. La ARCSA determinará la extensión de este plazo en casos debidamente justificados.

El estándar de referencia debe contar con una certificación del control de las condiciones de almacenamiento de temperatura y humedad desde el país de origen hasta el Ecuador, que incluirá el registro de dichas condiciones de almacenamiento.

NOVENA.- Para el caso de medicamentos biológicos que han obtenido el Registro Sanitario por homologación, durante la vigencia del Registro Sanitario nacional, es responsabilidad del titular del Registro Sanitario garantizar que el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio fabricante extranjero y el Registro Sanitario otorgado en el extranjero o su equivalente, se encuentren vigentes; cualquier cambio a los mismos deberá ser notificado a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA. dicha Agencia deberá mantener un registro actualizado de tales cambios.

DECIMA.- El medicamento biológico objeto de liberación de lote no podrá comercializarse, distribuirse o utilizarse hasta obtener la liberación de lote emitida por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA.

DECIMA PRIMERA.- Los titulares de Registro Sanitario de medicamentos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico y sueros inmunes que no hayan obtenido el certificado de liberación de su primer lote por parte de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, deben solicitar la liberación del primer lote que ingrese al país, a partir de la vigencia del presente Acuerdo Ministerial.

DECIMA SEGUNDA.- Toda la información ingresada para fines de obtención del Registro Sanitario que demuestre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento biológico es de uso exclusivo y confidencial de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA.

DECIMA TERCERA.- Se prohíbe la entrega de muestras médicas de medicamentos biológicos a través de la visita médica a profesionales de la salud, en razón de que estos medicamentos son administrados en el manejo terapéutico de patologías complejas y de alto riesgo.

DECIMA CUARTA.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA elaborará y mantendrá actualizada la lista de los medicamentos biológicos de referencia, de acuerdo al instructivo que emita para el efecto.

DISPOSICIONES TRANSITORIAS:

PRIMERA.- En el término de noventa (90) días contados a partir de la publicación del presente Acuerdo Ministerial en el Registro Oficial, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA elaborará los instructivos necesarios para su aplicación.

SEGUNDA.- Los trámites para la obtención del Registro Sanitario de medicamentos biológicos que se hayan presentado previos a la fecha de publicación del presente Acuerdo Ministerial en el Registro Oficial serán sustanciados hasta su conclusión con la normativa vigente al momento del ingreso de su solicitud.

TERCERA.- En el plazo de seis (6) meses contados, a partir de la publicación del presente Acuerdo Ministerial en el Registro Oficial, los titulares de Registro Sanitario de medicamentos biológicos que contengan presentaciones: de muestra médica deben ingresar una solicitud de modificación, mediante el sistema de Ventanilla Unica Ecuatoriana (VUE) para eliminar dichas presentaciones del Registro Sanitario. A su vez podrán solicitar el respectivo agotamiento de existencias cumpliendo con los requisitos y procedimientos descritos en la normativa vigente.

CUARTA.- En el plazo de cuatro (4) meses contados a partir de la publicación del presente acuerdo Ministerial en el Registro Oficial, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA emitirá el Instructivo respectivo para la emisión del "Informe Favorable de cumplimiento de los estándares de calidad nacionales o de referencia internacional conforme aplique, en los hemocentros donde se obtiene el plasma humano, para la aplicación del artículo 17, numeral 1.1.1 de este instrumento jurídico.

QUINTA.- En el plazo de cuatro (4) meses contados a partir de la publicación del presente Acuerdo Ministerial en el Registro Oficial, la Dirección Nacional de Normatización de este Portafolio elaborará las herramientas necesarias para el proceso de Licenciamiento para los establecimientos de salud/servicios de sangre donde se colecta, procesa y analiza la sangre y el plasma.

SEXTA.- En el plazo de cuatro (4) meses contados a partir de la publicación de las herramientas necesarias para el proceso de Licenciamiento, la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada - ACCESS implementará dicho proceso para los establecimientos de salud/servicios de sangre donde se colecta, procesa, analiza, almacena, la sangre y el plasma.

SEPTIMA.- Los titulares del Registro Sanitario que a la fecha de publicación del presente Acuerdo Ministerial en el Registro Oficial, no han logrado que sus medicamentos en general se reclasifiquen como medicamentos biológicos, éstos serán evaluados caso por caso para su recategorización tomando en consideración que se encuentren comercializándose en alguno de los países de Autoridades Sanitarias de Alta Vigilancia o en países cuyas agendas reguladoras de medicamentos han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional, o que cuenten con programas de farmacovigilancia en el país de origen y/o en el país de comercialización, de al menos tres (3) años, y dispongan de información científica que soporte su seguridad y eficacia.

OCTAVA.- En el plazo de seis (6) meses, contados a partir de la publicación del presente Acuerdo Ministerial en el Registro Oficial, los establecimientos de salud/servicios de sangre, donde se obtiene el plasma humano, deberán obtener el certificado de cumplimiento de un sistema de gestión de calidad emitido por un organismo certificador o acreditador autorizado en el país de origen, que evidencie los controles y monitoreo desde su colecta, procesamiento, almacenamiento y análisis del plasma.

NOVENA.- En el término de noventa (90) días contados a partir de la publicación del presente Acuerdo Ministerial en el Registro Oficial, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA, para la aplicación del presente Acuerdo Ministerial, elaborará un instructivo con la participación de instancias técnicas del Ministerio de Salud Pública; en el cual consten los parámetros referentes a inmunogenicidad de medicamentos biosimilares.

DISPOSICION DEROGATORIA:

Deróguense todas las normas de igual o menor jerarquía que se opongan a disposiciones del presente Reglamento, expresamente el "Reglamento para la Obtención del Registro Sanitario, Control y Vigilancia de Medicamentos Biológicos para Uso y Consumo Humano", expedido mediante Acuerdo Ministerial No. 3344 publicado en el Registro Oficial No. 21 del 24 de junio del 2013 y todas sus reformas.

DISPOSICION FINAL

De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial que entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, y la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Propagada - ACCESS, en el marco de sus respectivas competencias.

Dado en la ciudad de Quito, Distrito Metropolitano a, 02 JUL 2019.

Dra. María Verónica Espinoza Serrano
MINISTRA DE SALUD PUBLICA.