

## **INFORME TÉCNICO**

**Análisis del Impacto Regulatorio relacionado al  
difícil acceso a tratamientos especializados por  
falta de medicamentos de terapia avanzada que  
cuenten con registro sanitario o de productos  
biológicos de uso humano provenientes de países  
de alta vigilancia sanitaria**

ARCSA-INF-DTNS-202X

**Fecha de Elaboración:** XX/05/2024

**Dirección Técnica de Elaboración, Evaluación y Mejora  
Continua de Normativa, Protocolos y Procedimientos**

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.



## Índice

1. Datos Generales.....	3
2. Definición del problema .....	3
3. Definición de objetivos.....	4
4. Identificación de posibles alternativas de solución .....	4
5. Análisis y valoración de impactos .....	4
6. Comparación y selección de alternativas .....	5
7. Implementación y evaluación de la alternativa seleccionada.....	8
8. Consulta pública en el AIR.....	10
9. Anexos .....	11



## 1. Datos Generales

<b>Nombre de la entidad:</b>	Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez
<b>Título del AIR:</b>	Análisis de Impacto Regulatorio relacionado al difícil acceso a tratamientos especializados por falta de medicamentos de terapia avanzada que cuenten con registro sanitario o de productos biológicos de uso humano provenientes de países de alta vigilancia sanitaria
<b>Responsable</b>	Coordinación General Técnica de Regulación para la Vigilancia y Control Sanitario
<b>Contacto</b>	coordinacion.regulaciones@controlsanitario.gob.ec

## 2. Definición del problema

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como productos biológicos de uso humano a los productos derivados de organismos o células vivas o sus partes. Pueden obtenerse de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal (como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma.

Los productos biológicos de uso humano al igual que los medicamentos de síntesis química son empleados para el diagnóstico, tratamiento, mitigación y profilaxis de una enfermedad, anomalía física o síntoma, o el restablecimiento, corrección o modificación del equilibrio de las funciones orgánicas de los seres humanos y de los animales. Sin embargo, sobresalen dentro del grupo de los productos farmacéuticos porque tienen una estructura molecular compleja y grande, y se destinan para tratar principalmente enfermedades crónicas, tales como el cáncer, enfermedades autoinmunes y trastornos genéticos.

Con este contexto, la complejidad de la producción, los requisitos de control de calidad estrictos para garantizar su seguridad y eficacia, las diversas fases de investigación, la limitada convergencia regulatoria a nivel internacional, los constantes avances tecnológicos y la necesidad de utilizar sistemas biológicos especializados, conllevan a que el costo de los productos biológicos de uso humano sea elevado en comparación con los medicamentos de síntesis química, que se requiera de un equipo técnico especializado para la revisión técnica de los dossiers de estos productos y que el acceso a productos biológicos que cuenten con registro sanitario sea limitado, incrementando el riesgo de salud pública de no poder brindar una atención médica de calidad y responder a las necesidades de salud de toda la población.

### 3. Definición de objetivos

Analizar los posibles impactos positivos y negativos que las alternativas planteadas generen y poder establecer la mejor opción para resolver la problemática identificada. Finalmente, con esta intervención la ARCSA espera:

- a. Establecer un marco regulatorio para los medicamentos de terapia avanzada, permitiendo su importación, exportación y comercialización con la obtención del registro sanitario, posterior de demostrar su calidad, seguridad y eficacia; y,
- b. Mejorar la disponibilidad y acceso de productos biológicos de uso humano fortaleciendo el proceso de reconocimiento de las decisiones regulatorios de autoridades de alta vigilancia sanitaria.

### 4. Identificación de posibles alternativas de solución

**Alternativa 1. Mantener el Status Quo (no acción):** Esta alternativa comprende mantener la situación actual, es decir, emitir el registro sanitario únicamente al grupo de productos biológicos descritos en el Acuerdo Ministerial 385 a través del cual se emite el “Reglamento para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de medicamentos biológicos para uso y consumo humano”, exceptuando a los medicamentos de terapia avanzada, y limitar el proceso de homologación de los registros sanitarios emitidos por autoridades de alta vigilancia sanitaria. Sin embargo, si el Estado, a través de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, no interviene, continuaría el acceso limitado de productos biológicos innovadores.

**Alternativa 2. Emisión de nuevos marcos legales:** Esta alternativa comprende emitir un nuevo marco legal, fortaleciendo el proceso de reconocimiento de las decisiones regulatorios de autoridades de alta vigilancia sanitaria e incluyendo los requisitos y procedimiento para la obtención del registro sanitario de medicamentos de terapia avanzada. En esta alternativa se sustituiría el Acuerdo Ministerial 385, publicado en Edición Especial del Registro Oficial Nro. 1011, de fecha 12 de julio de 2019.

### 5. Análisis y valoración de impactos

Para el análisis y valoración de impactos de las alternativas regulatorias que podrían solucionar la problemática, se utilizará en Análisis Multicriterio conforme lo indica el Acuerdo No. SGPR-2021-054 “Guía para la elaboración del Análisis de Impacto Regulatorio”.

El Análisis Multicriterio es una herramienta de apoyo para la toma de decisiones que permite evaluar varios criterios en un solo marco de análisis y brindar una solución integral a una problemática determinada.

Este Análisis Multicriterio considerará tres criterios (posibles impactos), los cuales se describen a continuación:

- a. Legal.-** Este criterio será analizado en base al impacto que tendrá la regulación para las personas naturales o jurídicas, nacionales o extranjeras, de derecho público o privado, que soliciten la inscripción, reinscripción o modificación del registro sanitario de productos biológicos de uso humano en el país. En este sentido, se plantean las siguientes preguntas:

¿La opción regulatoria establece los requisitos que deben presentar los solicitantes del registro sanitario para cada uno de los productos biológicos de uso humano, con la finalidad de demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto?

¿La opción de “mantener el Status Quo” permite un fácil acceso a los productos biológicos de uso humano que cuentan con la autorización de comercialización de una autoridad de alta vigilancia sanitaria?

- b. Administrativo.-** Este criterio será analizado en base al impacto que tendrá la regulación para las personas naturales o jurídicas, nacionales o extranjeras, de derecho público o privado, que soliciten la inscripción, reinscripción o modificación del registro sanitario de productos biológicos de uso humano en el país. En este sentido, se plantean las siguientes preguntas:

¿La implementación de la opción regulatoria implica más actividades obligatorias a realizar por parte del regulado?

¿La opción de “mantener el Status Quo” establece procedimientos eficaces para la emisión del registro sanitario de productos biológicos de uso humano?

- c. Social.-** Este criterio será analizado en base a las afectaciones o beneficios que implicarían cada una de las posibles soluciones para la sociedad en general. En este sentido, se plantean las siguientes preguntas:

¿Cómo impacta la emisión de la regulación en la calidad, seguridad y eficacia del producto biológico de uso humano?

¿La opción de nuevos marcos legales tiene efecto sobre la salud de la sociedad en general?

¿La regulación vigente ha sido eficaz para la emisión de los registros sanitarios de productos biológicos, así como para su control y vigilancia?

## 6. Comparación y selección de alternativas

Una vez identificadas las 2 posibles soluciones a la problemática planteada, es necesario realizar un análisis comparativo de las soluciones que permitan identificar cuál de ellas es la más adecuada y generar el mayor impacto positivo sobre los administrados, el Estado y la sociedad en general.

En este sentido, utilizaremos el Proceso Analítico Jerárquico (AHP por sus siglas en inglés), este método nos permite seleccionar la mejor alternativa en función de las variables



cualitativas definidas con anterioridad. Este método es matemáticamente robusto y permite realizar una comparación de los criterios.

El análisis de las alternativas se realiza a través de una matriz de comparación pareada misma que utiliza la escala resumida en el siguiente cuadro:

**Tabla 1. Valores de matriz de comparación pareada**

Escala AHP	Rating	Recíproca.
Importancia extrema	9	1/9 (0,111)
	8	1/8 (0,125)
Importancia muy fuerte	7	1/7 (0,143)
	6	1/6 (0,167)
Fuerte importancia	5	1/5 (0,200)
	4	1/4 (0,250)
Importancia moderada	3	1/3 (0,333)
	2	1/2 (0,500)
Importancia igual	1	1

Los valores pares de la tabla son utilizados para desempatar la valoración, en caso de no haber consenso, entre los involucrados respecto a las alternativas.

#### a) Comparación por pares – criterios

Inicialmente se realiza la comparación por pares de cada uno de los criterios establecidos (legal, administrativo y social) utilizando el método AHP. La tabla 2 resume las comparaciones y los porcentajes de ponderación calculados para cada criterio. Esta ponderación será utilizada para definir la mejor alternativa.

**Tabla 2. Comparación por pares – criterios**

Matriz de Comparación de Criterios				
Criterios		Legal	Administrativo	Social
1	Legal	1	7	1/7
	Administrativo	1/7	1	1/9
	Social	7	9	1

Las tablas 3, 4 y 5 resumen el análisis comparativo por pares para cada una de las alternativas desglosadas por cada uno de los criterios determinados.

**Tabla 3. Matriz de Comparación de opciones – Criterio Legal**

Matriz de Comparación de opciones – Criterio Legal			
Criterio	Alternativa	Mantener el Status Quo (no acción)	Emisión de nuevos marcos legales
<b>LEGAL</b>	Mantener el Status Quo (no acción)	1	1/7
	Emisión de nuevos marcos legales	9	1
<b>TOTALES</b>		10	1,1429

**Tabla 4. Matriz de Comparación de opciones – Criterio Administrativo**

Matriz de Comparación de opciones – Criterio Administrativo			
Criterio	Alternativa	Mantener el Status Quo (no acción)	Emisión de nuevos marcos legales
<b>ADMINISTRATIVO</b>	Mantener el Status Quo (no acción)	1	1/7
	Emisión de nuevos marcos legales	9	1
<b>TOTALES</b>		10	1,1429

**Tabla 5. Matriz de Comparación de opciones – Criterio Social**

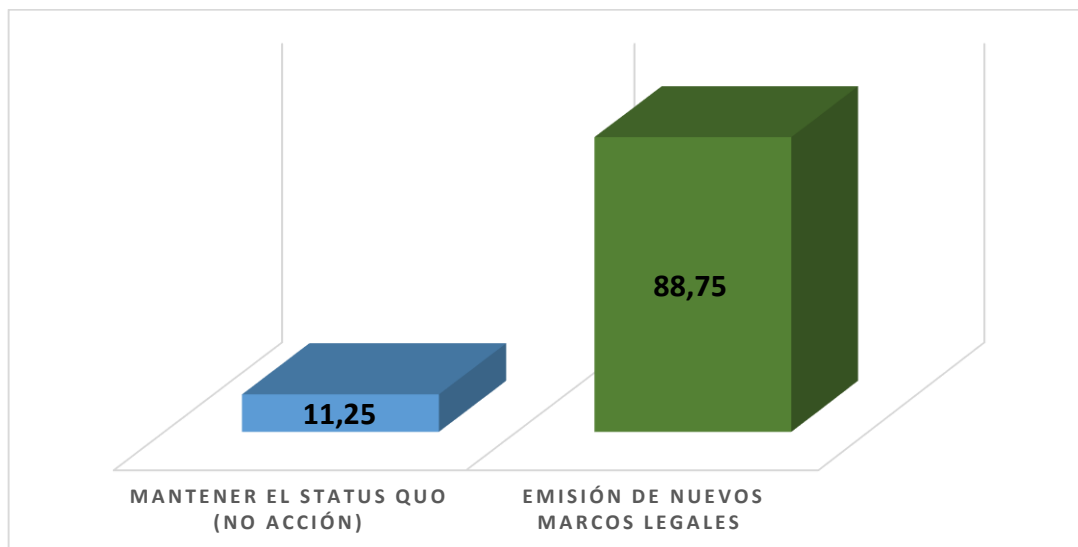
Matriz de Comparación de opciones – Criterio Social			
Criterio	Alternativa	Mantener el Status Quo (no acción)	Emisión de nuevos marcos legales
<b>SOCIAL</b>	Mantener el Status Quo (no acción)	1	1/9
	Emisión de nuevos marcos legales	7	1
<b>TOTALES</b>		8	1,1111

Finalmente aplicando la metodología AHP a través de los porcentajes de cada uno de las opciones (tablas 3, 4 y 5) y la ponderación de los criterios (tabla 2), se obtuvo una calificación final expresada en porcentaje. Los resultados de ello se pueden visualizar de mejor manera en el gráfico 1.





**Gráfico 1. Resultados del AHP**



La emisión de una nueva regulación obtuvo una calificación de 88,75%, lo que supera de manera significativa a la opción: Mantener el Status Quo (no acción) que obtuvo una calificación del 11,25%.

#### **b) Conclusiones AHP**

Se plantearon y analizaron 2 alternativas para resolver la problemática identificada: Mantener el Status Quo (no acción) y la emisión de una nueva regulación para los productos biológicos de uso humano. Este análisis permitió generar una clasificación cualitativa de las alternativas planteadas.

La mejor opción para hacer frente a la problemática planteada es la emisión de una nueva regulación, la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de productos biológicos de uso humano; la cual derogaría el Acuerdo Ministerial 385.

### **7. Implementación y evaluación de la alternativa seleccionada**

#### **a) Mecanismos de implementación**

Conforme lo indica el Decreto Ejecutivo No. 1290, publicado en el Suplemento del Registro Oficial No. 788 de 13 de septiembre de 2012 (última modificación: 3-mar.-2016), en su artículo 10, numeral 2, establece: "(...) 2. *Expedir la normativa técnica, estándares y protocolos para el control y vigilancia sanitaria de los productos y establecimientos descritos en el artículo precedente, de conformidad con los lineamientos y directrices generales que dicte para el electo (sic) su Directorio y la política determinada por Ministerio de Salud Pública (...)*"





En virtud del análisis realizado, la alternativa de emisión de una nueva regulación permitirá fortalecer el proceso de reconocimiento de las decisiones regulatorias de autoridades de alta vigilancia sanitaria y la inclusión de requisitos y procedimiento para la obtención del registro sanitario de medicamentos de terapia avanzada.

**b) Cronograma de implementación**

**Tabla 6. Cronograma de implementación**

Nro.	Actividad	Jul. 2024	Ago. 2024	Sept. 2024	Oct.- Nov. 2024	Dic. 2024	Ene. 2025	May. 2025
1	Revisión jurídica del proyecto borrador de la Normativa Técnica Sanitaria y AIR	X						
2	Publicación del proyecto normativo en la plataforma de la Organización Mundial del Comercio (OMC)		X	X				
3	Revisión del proyecto normativo por expertos externos				X			
4	Suscripción de la Normativa Técnica Sanitaria por parte de la Máxima Autoridad de la ARCSA.					X		
5	Publicación en Registro Oficial.						X	
6	Socialización de la normativa a los regulados a través de Gob.ec, Alfresco, redes sociales y página web de la Agencia.						X	
7	Capacitación a los regulados de la normativa a través de las Coordinaciones zonales.							X

**c) Indicadores de evaluación**

Con el objetivo de brindar seguimiento y evaluación a la implementación de la “Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de productos biológicos de uso humano”, se plantean los siguientes indicadores y metas:

**Tabla 7. Indicadores de Seguimiento**

Indicador	Forma de Medición	Metas	Medios de verificación
Número de solicitudes de inscripción para obtener el registro sanitario de medicamentos de terapia avanzada	Número de solicitudes de inscripción para obtener el registro sanitario de medicamentos de terapia avanzada en el 2028 vs el número de solicitudes de inscripción para obtener el registro sanitario de medicamentos de terapia avanzada en el 2024	Regulación y control de los medicamentos de terapia avanzada que no cuentan con registro sanitario	Base de datos de los registros sanitarios emitidos
Tiempo para la emisión de registros sanitarios solicitados por el proceso de homologación (cuando cumplan con la normativa vigente)	Tiempo para la emisión de registros sanitarios solicitados por el proceso de homologación en el 2028 vs el tiempo para la emisión de registros sanitarios solicitados por el proceso de homologación en el 2024	Disminuir el tiempo para la emisión de registros sanitarios por el proceso de homologación, siempre y cuando la documentación cumpla con la normativa vigente	Reportes que emita la Dirección Técnica de Registro Sanitario, Notificación Sanitaria Obligatoria y Autorizaciones

## 8. Consulta pública en el AIR

Conforme el proceso de “Consulta pública” establecido en la Resolución ARCSA-DE-038-2020-MAFG a través de la cual se emite la Normativa Técnica Sustitutiva para la emisión de actos administrativos normativos contemplados en las atribuciones de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, y a los lineamientos descritos en el Acuerdo No. SGPR-2021- 054 que expide la Guía para la elaboración de Análisis de Impacto Regulatorio ex ante; el proyecto normativo para el control de productos de uso y consumo humano sujetos a control y vigilancia sanitaria considerados falsificados y de calidad subestándar, fueron publicados en “Consulta pública”.

(Sección por completar después de culminar el proceso de “Consulta pública”)

## 9. Anexos

### A. Regulación internacional en el marco regulatorio de productos biológicos de uso humano

#### AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como agencia estatal adscrita al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad es el organismo que garantiza a los ciudadanos y a los profesionales sanitarios la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios que se comercializan en España. Define al medicamento como toda sustancia o combinación de sustancias que se presenta como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o animales o que puede usarse con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

Todos los medicamentos utilizados en España, deben contar con una autorización de comercialización que concede la AEMPS una vez ha evaluado favorablemente su calidad, seguridad y eficacia, y cualquier variación que se produzca debe igualmente ser autorizada o notificada a la AEMPS.

Los medicamentos regulados por la AEMPS incluyen productos tan diversos como los medicamentos de origen químico o de origen biotecnológico, hemoderivados, vacunas, medicamentos a base de plantas, medicamentos homeopáticos, radiofármacos o terapias celulares.

Para conocer si un medicamento está o no autorizado se puede consultar el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), disponible en Internet en la web [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es), que ofrece una información permanentemente actualizada de todos los medicamentos autorizados por la AEMPS.

Ningún medicamento puede comercializarse en España sin la autorización previa de la AEMPS o de la Comisión Europea. La autorización de comercialización se concede en base a criterios científicos sobre la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento de que se trate. Estos tres criterios permiten evaluar la relación entre los beneficios y los riesgos del medicamento para las enfermedades y situaciones para las cuales es aprobado.

Los medicamentos puedan optar bien a una autorización nacional con validez para un solo país o a una autorización válida para más países dentro de la Unión Europea aumentando la eficacia y eficiencia de la red de agencias europeas de medicamentos. Tras su autorización, el medicamento queda sometido a una supervisión constante de las novedades en materia de riesgos y nuevos usos, de modo que en cualquier momento puede revisarse dicha autorización. Cualquier cambio que se quiera

introducir en un medicamento una vez autorizado tiene que ser evaluado siguiendo el mismo procedimiento de su autorización original.

Procedimientos de Autorización:

- 1 Procedimiento nacional
- 2 Procedimiento descentralizado
- 3 Procedimiento de reconocimiento mutuo
- 4 Procedimiento centralizado

**Procedimiento nacional.** El solicitante presenta a la AEMPS el expediente con toda la información para la autorización de comercialización del medicamento en España.

**Procedimiento descentralizado.** El solicitante presenta su solicitud de autorización de forma simultánea en varios países de la unión Europea. Las distintas agencias evalúan el medicamento de forma coordinada, actuando una de ellas como agencia coordinadora o de referencia y, al final del proceso, todas las agencias emiten una autorización idéntica y válida para su territorio de competencia.

**Procedimiento de reconocimiento mutuo.** Es el que se utiliza cuando un medicamento tiene ya una autorización de comercialización comunitaria. El titular de esta autorización puede presentar una solicitud de reconocimiento de la misma en otros Estados miembros de la UE debiendo comunicar este particular tanto al Estado miembro que le concedió la autorización (Estado miembro de referencia), como a la Agencia Europea de Medicamentos.

El Estado miembro de referencia remite el informe de evaluación del medicamento a los Estados implicados quienes reconocen, si procede, la autorización de comercialización inicial.

**Procedimiento centralizado.** El solicitante opta a una autorización para todos los Estados miembros de la Unión Europea al mismo tiempo. En este caso, el proceso administrativo recae sobre la Agencia Europea de Medicamentos y las evaluaciones científicas son asumidas por dos Estados miembros (ponente y co-ponente), que envían sus informes a los demás Estados miembros. Un comité científico, que depende de la Agencia Europea de Medicamentos, se encarga de preparar los dictámenes de esta sobre cualquier cuestión relativa a la evaluación de los medicamentos. Una vez emitido un dictamen técnico positivo, es la Comisión Europea quien concede al solicitante la autorización de comercialización válida para toda la Unión Europea.

A partir de la evaluación de toda la información que existe sobre el medicamento, la AEMPS desarrolla tres documentos destinados a informar sobre su uso: la ficha técnica, el prospecto y el informe público de evaluación.

La ficha técnica es el documento autorizado por la AEMPS donde se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento (indicaciones, posología, precauciones, contraindicaciones, reacciones adversas, uso en condiciones

especiales) y recoge la información científica esencial para los médicos y otros profesionales sanitarios (resumen los datos clínicos, propiedades farmacológicas o datos preclínicos sobre seguridad).

El prospecto es la información escrita que acompaña al medicamento, dirigida al paciente o usuario. Incluye su composición completa y contiene instrucciones para su administración, empleo y conservación; asimismo en el prospecto se especifican los efectos adversos del medicamento, sus interacciones y contraindicaciones, todo ello con el fin de conseguir su correcta utilización y la observancia del tratamiento prescrito. Está redactado de forma clara y comprensible para permitir que los pacientes y usuarios actúen de forma adecuada, cuando sea necesario con ayuda de los profesionales sanitarios.

La AEMPS publica también el informe público de evaluación de cada medicamento de uso humano que autoriza desde marzo de 2013. Estos informes contienen toda la información científica que ha sido valorada por la AEMPS para dar una autorización de comercialización. Esta información se muestra en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS, CIMA junto al prospecto y la ficha técnica.

Cualquier modificación en la ficha técnica y en el prospecto también es evaluada y autorizada por la AEMPS y todos están disponibles, con sus actualizaciones más recientes, en su web dentro del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS, CIMA.

#### El acceso a medicamentos en situaciones especiales

Se diferencian 3 situaciones: uso de medicamentos en investigación, uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas y el acceso a medicamentos extranjeros.

#### **Uso de medicamentos en Investigación**

La AEMPS puede autorizar el uso de medicamentos en investigación antes de su comercialización en España, para pacientes concretos sin una alternativa terapéutica disponible satisfactoria, que no forman parte de un ensayo clínico y que están en una situación clínica que no permite esperar a que finalice la investigación y los nuevos tratamientos se autoricen. El acceso a estos medicamentos puede hacerse de forma individualizada para un paciente o acogiéndose a una autorización temporal de uso emitida por la AEMPS para un grupo de pacientes.

#### **Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas**

Incluye el uso de medicamentos aprobados cuando existe la necesidad de utilizarlos en condiciones diferentes a las autorizadas. Estas situaciones se dan especialmente en pediatría y en oncología.

Se elimina la necesidad de autorización previa individual en cada caso por parte de la AEMPS, y se refuerza la responsabilidad de los centros sanitarios, la información a los pacientes, y la vigilancia de su uso. La AEMPS puede emitir recomendaciones, a tener



en cuenta en los protocolos terapéutico-asistenciales elaborados por los centros sanitarios.

#### **Acceso a medicamentos extranjeros**

La AEMPS cuenta con un procedimiento para el acceso a los medicamentos que no están autorizados en España, pero que sí están comercializados en otros países en aquellos casos en que su utilización sea imprescindible. De forma similar, se autorizan de forma excepcional por razones de interés sanitario productos sanitarios no certificados necesarios para el tratamiento médico o quirúrgico de los pacientes.

Para situaciones de emergencia y catástrofes, o para coordinación internacional, mantiene un depósito estatal estratégico de medicamentos y productos sanitarios y, para campañas sanitarias, coordina el suministro de vacunas, medicamentos y productos sanitarios.

#### **Programas de control de calidad de los medicamentos en el mercado**

Anualmente la AEMPS, en colaboración con las comunidades autónomas, desarrolla un programa de control de calidad de los medicamentos en el mercado para controlar que su calidad se mantiene en la cadena de distribución y dispensación. La inclusión de medicamentos en dicho programa se realiza en base a criterios de riesgo.

Son los Laboratorios Oficiales de control de Medicamentos (LOCM) de la propia AEMPS los que analizan las muestras recogidas además de realizar las comprobaciones analíticas precisas ante denuncias de problemas de calidad.

En base a los resultados de los análisis de los LOCM podrán adoptarse diversas medidas, que pueden incluir, entre otras, la retirada de medicamentos del mercado si se detectan incumplimiento de los requisitos de calidad autorizados.

La AEMPS también participa en la campaña de control de mercado de medicamentos centralizados, en coordinación con la Agencia Europea de Medicamentos, la Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos (EDQM) y los diferentes Estados miembros.

De forma adicional y de manera continua, la AEMPS realiza un seguimiento de la calidad de los medicamentos a través de la recepción e investigación de posibles incidencias de calidad, en el caso de confirmarse la existencia de un defecto de calidad, la AEMPS de forma individualizada evaluará y adoptará las medidas a adoptar para controlar el posible riesgo asociado y así mantener la seguridad de los pacientes (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2014).

#### **Medicamentos de terapia avanzada**

Los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico. Constituyen nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo contribuirá a ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces.

Su marco legal lo constituye el Reglamento (CE) Nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y la Ley 29/2006, de 26 de julio de garantías y uso racional de medicamentos

y productos sanitarios que traspone la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

En general, la autorización de comercialización de estos medicamentos se realiza mediante el procedimiento centralizado solicitado a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en la que se ha creado en 2009 un comité especializado, el Comité de Terapias Avanzadas (CAT). El Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada contempla la exclusión de algunos medicamentos de ese procedimiento centralizado y su autorización corresponde, pues, a las autoridades nacionales, en el caso de España a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Las definiciones desde un punto de vista regulatorio de estos medicamentos se encuentran en el Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada (capítulo 1, artículo 2) y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (anexo I, parte IV, según su última modificación).

• **Terapia génica:**

Un medicamento de terapia génica es un medicamento biológico con las características siguientes:

1. incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica;
2. su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

• **Terapia celular:**

Un medicamento de terapia celular somática es un medicamento biológico con las características siguientes:

1. Contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante;
2. Se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.



A efectos de la letra a), no se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas en concreto en el anexo I del Reglamento (CE) nº 1394/2007.

• **Ingeniería de tejidos:**

Por “producto de ingeniería tisular” se entenderá aquel:

1. Que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y
2. Del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

Quedarán excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Las células o tejidos se considerarán “manipulados por ingeniería” si cumplen al menos una de las condiciones siguientes:

1. Las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas. Las manipulaciones enumeradas en particular en el anexo I no se consideran sustanciales,
2. Las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante.

• **Medicamento combinado de terapia avanzada:**

Por “medicamento combinado de terapia avanzada” se entenderá el medicamento de terapia avanzada que cumple las siguientes condiciones:

1. Tiene que incorporar, como parte integrante del mismo, uno o más productos sanitarios en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra a), de la Directiva 93/42/CEE, o uno o más productos sanitarios implantables activos en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra c), de la Directiva 90/385/CEE, y
2. Su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables, o
3. Su parte celular o tisular que contenga células o tejidos no viables tiene que poder ejercer en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los productos sanitarios mencionados (AEMPS, 2020).

**Organización Mundial de la Salud (OMS)**

Anexo 3

Las Directrices sobre procedimientos y requisitos de datos para cambios en productos bioterapéuticos aprobados de la OMS (Anexo 3, TRS No 1011) tiene como objetivo proporcionar orientación a las autoridades reguladoras nacionales (ANR) y a los fabricantes sobre la regulación de cambios en productos bioterapéuticos ya

autorizados para garantizar su calidad, seguridad y eficacia continuas, así como la continuidad en el suministro y el acceso. El término 'productos bioterapéuticos', tal como se utiliza en este documento, incluye colectivamente los productos originales y los SBP (también denominados 'biosimilares').

Los cambios son esenciales para la mejora continua del proceso de fabricación y para mantener el control más moderno de los productos bioterapéuticos y, a menudo, deben implementarse después de que el producto haya sido aprobado (es decir, cuando se haya obtenido la licencia o cuando se comercialice). Se pueden realizar cambios por diversas razones, entre ellas: (a) mantener la producción rutinaria (por ejemplo, reposición de estándares de referencia o cambio de materias primas); (b) para mejorar la calidad del producto, o la eficiencia y consistencia de la fabricación (por ejemplo, cambios en el proceso, equipo o instalación de fabricación, o agregar un nuevo sitio de fabricación); (c) realizar cambios de seguridad o eficacia (por ejemplo, agregar una nueva indicación, cambiar el régimen de dosificación o agregar información sobre la coadministración con otros medicamentos); (d) actualizar la información del etiquetado del producto (por ejemplo, mejorar la gestión del riesgo añadiendo una declaración de advertencia para una población objetivo particular, o limitando la población objetivo); o (e) para abordar cambios administrativos (por ejemplo, cambio en el nombre propio/común o comercial de un producto bioterapéutico).

Las ARN y los titulares de autorizaciones de comercialización deben reconocer que:

- Cualquier cambio en un producto bioterapéutico tiene un impacto potencial en la calidad, seguridad y/o eficacia de ese producto;
- Cualquier cambio en la información asociada con el producto (es decir, la información del etiquetado del producto) puede tener un impacto en su uso seguro y eficaz.

La guía se aplica en principio a todos los productos proteicos biológicamente activos utilizados en el tratamiento de enfermedades humanas (por ejemplo, productos fraccionados de plasma) y aquellos modificados intencionalmente mediante, por ejemplo, proteínas de fusión, PEGilación, conjugación con un fármaco citotóxico o modificación del ADNr. secuencias. La guía también se aplica a los productos proteicos utilizados para el diagnóstico in vivo (por ejemplo, productos de anticuerpos monoclonales utilizados para la obtención de imágenes).

**Cambio de calidad:** Cambio en el proceso de fabricación, composición del producto, pruebas de control de calidad, equipo o instalación. También denominado “cambio de control y fabricación” en otros documentos.

**Cambio de seguridad y eficacia:** Cambio que tiene un impacto en el uso clínico del producto bioterapéutico en relación con la seguridad, eficacia, dosis y administración, y que requiere datos de estudios clínicos o poscomercialización y, en algunos casos, estudios no clínicos clínicamente relevantes, para apoyar el cambio.

Los cambios en los productos bioterapéuticos o PBS aprobados se clasifican sobre la base de un análisis de riesgos que tiene en cuenta la complejidad del proceso de

producción y del producto, la población de pacientes y los cambios propuestos. Cuando un cambio afecta la fabricación o la estrategia de control, la evaluación debe incluir una evaluación del impacto del cambio en la calidad (es decir, identidad, concentración, pureza y potencia), ya que puede estar relacionado con la seguridad y/o eficacia del producto. Cuando un cambio afecta el uso clínico de un producto o la información del etiquetado del producto, esta evaluación debe incluir una evaluación del efecto del cambio sobre la seguridad y eficacia del producto.

Antes de implementar un cambio con un impacto potencial en la calidad, el titular de la autorización de comercialización debe demostrar mediante estudios apropiados (pruebas analíticas, ensayos funcionales y, si es necesario, estudios clínicos y/o no clínicos) que los productos previos y posteriores al cambio son comparables en términos de calidad, seguridad y eficacia.

Los suplementos que requieren la aprobación de la NRA antes de la implementación de un cambio (es decir, los cambios que potencialmente tienen un impacto importante o moderado) se denominan suplementos de aprobación previa (PAS) y deben presentarse con antelación a la NRA. Para los suplementos que no requieren aprobación antes de su implementación (es decir, para los cambios que potencialmente tienen un impacto menor en la calidad del producto), se debe notificar a la NRA después de la implementación del cambio.

Para cada cambio, el suplemento debe contener información desarrollada por el titular de la autorización de comercialización para permitir a la ARN evaluar los efectos del cambio. Todos los cambios, independientemente de su impacto en la calidad, la seguridad y la eficacia, deben ser registrados y conservados por el fabricante o el titular de la autorización de comercialización de acuerdo con los requisitos reglamentarios aplicables para la conservación de documentos.

Para los cambios de fabricación que no se describen específicamente en estas Directrices de la OMS, se alienta al titular de la autorización de comercialización a utilizar el criterio científico, aprovechar la orientación de la autoridad reguladora competente o comunicarse con la ARN para determinar el impacto potencial del cambio en la calidad, la seguridad y la eficacia con el fin de discutir la categoría de informe adecuada.

Ciertos cambios importantes, como cambios en la molécula (por ejemplo, cambiar la secuencia de aminoácidos o conjugar con restos de PEG) darán lugar a una nueva entidad molecular y no se consideran cambios posteriores a la aprobación. Para estos cambios, es posible que se requiera la presentación de una solicitud de licencia de producto para una nueva autorización de comercialización. En algunos países, un cambio en la cantidad de sustancia farmacológica por dosis de producto bioterapéutico también requiere una solicitud de licencia de producto para una nueva autorización de comercialización.

### **Categorías de cambios en la calidad**

Sobre la base del efecto potencial del cambio de calidad (por ejemplo, cambio de fabricación) sobre los atributos de calidad (es decir, identidad, concentración, pureza y potencia) del producto bioterapéutico, y sobre los posibles impactos de esto sobre la seguridad o eficacia del producto, un cambio debe clasificarse como:

- Un cambio de calidad importante
- Un cambio de calidad moderado
- Un cambio de calidad menor, o
- Un cambio de calidad sin impacto.

La implementación de cambios en las categorías mayor o moderada debe informarse a la NRA para complementar la información contenida en la autorización de comercialización o licencia del producto original. Los cambios de calidad importantes y moderados deben ser revisados y aprobados por la NRA antes de la implementación del cambio (es decir, antes de la distribución del producto posterior al cambio).

Los cambios de calidad que se espera que tengan un potencial mínimo de tener un impacto, o que no tengan ningún impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto bioterapéutico, no requieren la presentación de un PAS. Los cambios incluidos en estas categorías pueden ser implementados por el titular de la autorización de comercialización sin revisión y aprobación previa por parte de la NRA. Sin embargo, los cambios de calidad con un potencial mínimo de tener un impacto deben notificarse a la ARN dentro de los plazos establecidos después de su implementación.

Para cada producto aprobado, el titular de la autorización de comercialización o el fabricante debe mantener una lista cronológica completa de todos los cambios de calidad, incluidos los cambios de calidad menores. Además, esta lista debe incluir una descripción de los cambios de calidad, incluidos los sitios o áreas de fabricación involucradas, la fecha en que se realizó cada cambio y referencias a validaciones y procedimientos operativos estándar relevantes. Todos los datos que respaldan cambios menores de calidad, como se enumeran en los Apéndices 2 y 3 a continuación, deben estar disponibles previa solicitud a la NRA o durante las inspecciones de acuerdo con las regulaciones locales.

#### Cambio de calidad importante

Los cambios importantes de calidad son cambios en la composición del producto, el proceso de fabricación, los controles de calidad, las instalaciones o el equipo que tienen un potencial significativo para tener un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto bioterapéutico o PBE. El titular de la autorización de comercialización debe presentar un PAS y recibir una notificación de aprobación de la NRA antes de implementar el cambio.

#### Cambio de calidad moderado

Los cambios de calidad moderados son cambios en la composición del producto, el proceso de fabricación, los controles de calidad, las instalaciones o el equipo que tienen un potencial moderado de tener un impacto en la calidad, seguridad o eficacia

del producto bioterapéutico o PBE. El titular de la autorización de comercialización debe presentar un PAS y recibir una notificación de aprobación de la NRA antes de implementar el cambio. Los requisitos del PAS para cambios de calidad moderados son los mismos que para cambios de calidad importantes (ver sección 6.1); sin embargo, la cantidad de datos de respaldo necesarios generalmente será menor que la requerida para cambios importantes y el cronograma de revisión debería ser más corto.

#### Cambio de calidad menor

Los cambios menores de calidad son cambios en la composición del producto, el proceso de fabricación, los controles de calidad, las instalaciones o el equipo que tienen un potencial mínimo de tener un impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto bioterapéutico o PBS. El titular de la autorización de comercialización puede implementar cambios en esta categoría sin una revisión previa por parte de la NRA. Sin embargo, se debe notificar a la ANR de los cambios dentro de un cronograma específico (ver Apéndice 1). La justificación y la documentación de respaldo de los cambios menores de calidad no son necesarios para dicha notificación, pero el titular de la autorización de comercialización debe ponerlos a disposición previa solicitud de la NRA.

Cuando un cambio de calidad menor afecta las especificaciones de liberación del lote (por ejemplo, reducción de una especificación o cumplimiento de cambios de la farmacopea) y afecta las pruebas de control de calidad tal como se resumen en el protocolo de liberación del lote, el titular de la autorización de comercialización debe informar a la institución responsable de la revisión, la liberación de lotes.

Los cambios de calidad menores que estén relacionados con un cambio mayor o moderado deben describirse en el suplemento para el cambio de calidad mayor o moderado.

#### Cambio de calidad sin impacto.

El titular de la autorización de comercialización puede implementar cambios de calidad que no tengan ningún impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto sin una revisión previa por parte de la NRA. La información sobre dichos cambios debe conservarse como parte de los registros de GMP del fabricante o de los registros del producto del titular de la autorización de comercialización, según corresponda. Estos cambios deben cumplir con los requisitos de GMP aplicables y deben estar disponibles para su revisión durante las inspecciones de GMP. Ejemplos de dichos cambios incluyen, entre otros:

- Cambios no críticos en la aplicación autorizada, incluidas correcciones ortográficas y aclaraciones editoriales realizadas en documentos (como resúmenes y/o informes de validación, procedimientos analíticos, procedimientos operativos estándar o resúmenes de documentación de producción) que no tienen impacto en la calidad, seguridad y eficacia. del producto;
- Sustitución de equipos por equipos idénticos;
- Cambio en las especificaciones de una materia prima farmacopea, un excipiente medicinal o un componente de cierre de contenedor medicinal para cumplir con una monografía o norma farmacopeica actualizada;



- Transferencia de actividades de pruebas de control de calidad a una instalación diferente dentro de un sitio que cumple con las BPF;
- Con excepción de un ensayo de potencia o un bioensayo, transferencia de las actividades de prueba de control de calidad para un ensayo de la farmacopea a una instalación diferente dentro de la misma empresa;
- Cambio en los controles durante el proceso realizados en pasos de fabricación no críticos;
- Adición de un nuevo almacén de almacenamiento que cumple con las GMP para materias primas, bancos de células maestras y de trabajo, y sustancias farmacológicas;
- Instalación de equipos o salas no relacionadas con procesos para mejorar las instalaciones, como refrigeradores o congeladores de almacenamiento;
- Adición de momentos temporales al protocolo de estabilidad posterior a la aprobación;
- Eliminación de los momentos del protocolo de estabilidad posterior a la aprobación más allá de la vida útil aprobada.

#### **Categorías de cambios en seguridad y eficacia**

Después de evaluar el efecto de un cambio relacionado con el uso clínico de un producto o con la información del etiquetado del producto sobre el uso seguro y eficaz de un producto bioterapéutico, los titulares de la autorización de comercialización deben clasificar este cambio como una de las siguientes categorías de informes:

- Cambio de seguridad y eficacia;
- Cambio de información en el etiquetado del producto;
- Cambio urgente de información en el etiquetado del producto; o
- Cambio de información administrativa en el etiquetado del producto (en los casos en los que se necesita aprobación previa antes de la implementación).

La información del etiquetado del producto incluye información de prescripción (o prospecto) para proveedores de atención médica o pacientes, etiqueta exterior (es decir, caja) y etiqueta interior (es decir, etiqueta del contenedor). Después de la aprobación, el titular de la autorización de comercialización debe revisar de inmediato todos los elementos promocionales y publicitarios relacionados con el producto bioterapéutico para que sean coherentes con la implementación del cambio de información en el etiquetado del producto.

#### **Cambios de seguridad y eficacia.**

Los cambios de seguridad y eficacia son cambios que tienen un impacto en el uso clínico del producto bioterapéutico en relación con la seguridad, eficacia, dosificación y administración. Para respaldar tales cambios, se requieren datos de estudios clínicos y, en algunos casos, de estudios no clínicos clínicamente relevantes. Los cambios de seguridad y eficacia también requieren la presentación y aprobación de suplementos antes de la implementación del cambio.

En general, los cambios de seguridad y eficacia afectan la información del etiquetado del producto y tienen el potencial de aumentar o disminuir los niveles de exposición del producto bioterapéutico, ya sea ampliando la población expuesta o cambiando la

dosis. Estos cambios pueden estar relacionados con el uso clínico del producto bioterapéutico y pueden incluir:

- Adición o ampliación de una afirmación de seguridad o eficacia, incluida la ampliación de la población expuesta;
- Cambio en la concentración o vía de administración;
- Cambio en la dosis recomendada y/o horario de dosificación;
- Coadministración con otros productos o medicamentos bioterapéuticos;
- Eliminación o reducción de medidas de gestión de riesgos existentes (por ejemplo, contraindicaciones, eventos adversos, advertencias o textos/declaraciones de precaución en la información del etiquetado del producto).

El tipo y alcance de los datos de seguridad y eficacia clínicos y/o no clínicos requeridos se determinan caso por caso sobre la base de consideraciones de riesgo-beneficio relacionadas con el impacto de los cambios, los atributos del producto bioterapéutico y la enfermedad para la que está diseñado el producto bioterapéutico para prevenir. Otras consideraciones incluyen:

- La naturaleza de la enfermedad tratada (es decir, morbilidad y mortalidad, enfermedad aguda o crónica, disponibilidad actual de terapia para la enfermedad y tamaño y naturaleza de la población de pacientes);
- Consideraciones de seguridad (por ejemplo, reacciones adversas a los medicamentos observadas, eventos adversos en poblaciones de pacientes específicas, manejo de reacciones adversas y cambios en las tasas de reacciones adversas);
- La disponibilidad de modelos animales.

Para un cambio bajo esta categoría, el titular de la autorización de comercialización debe presentar un suplemento a la NRA que incluya lo siguiente, cuando corresponda:

- Una descripción detallada y justificación del cambio propuesto;
- Un resumen de los métodos utilizados y estudios realizados para evaluar el efecto del cambio sobre la seguridad o eficacia del producto bioterapéutico;
- Información modificada del etiquetado del producto;
- Información sobre estudios clínicos (protocolo, plan de análisis estadístico e Informe del estudio clínico);
- Información sobre métodos de ensayo clínico (procedimientos operativos estándar) y validaciones; y
- El plan de farmacovigilancia.

#### Cambio de información en el etiquetado del producto

Los cambios en la información del etiquetado del producto son cambios en los elementos del etiquetado que tienen el potencial de mejorar la gestión del riesgo para la población para la cual el uso del producto bioterapéutico está actualmente aprobado a través de:



- La identificación o caracterización de cualquier evento adverso que resulte en la adición o fortalecimiento de medidas de gestión de riesgos para un evento adverso considerado consistente con una asociación causal con el producto bioterapéutico en cuestión;
- La identificación de subgrupos para los cuales el perfil beneficio-riesgo del producto bioterapéutico tiene el potencial de ser menos favorable; y
- La adición o fortalecimiento de medidas de gestión de riesgos, incluidas instrucciones sobre dosificación o cualquier otra condición de uso.

Los cambios en la información del etiquetado del producto requieren la presentación de un PAS y una notificación de aprobación de la NRA antes de la distribución del producto. Los suplementos para cambios en la información del etiquetado de productos relacionados con el uso clínico de un producto a menudo requieren datos de informes de farmacovigilancia (es decir, informes periódicos de actualización de seguridad). Los cambios respaldados por grandes estudios clínicos o no clínicos generalmente no se consideran cambios en la información del etiquetado del producto, sino cambios de seguridad y eficacia.

Para un cambio bajo esta categoría, el titular de la autorización de comercialización debe presentar a la NRA un PAS que incluya lo siguiente, cuando corresponda:

- Una descripción detallada y justificación del cambio propuesto;
- Informes de farmacovigilancia y análisis estadístico de resultados; y
- Información modificada del etiquetado del producto.

#### Cambio urgente de información en el etiquetado del producto

Los cambios urgentes en la información del etiquetado del producto son cambios en los elementos del etiquetado que deben implementarse de manera acelerada para mitigar un riesgo potencial para la población en la que el producto bioterapéutico está actualmente aprobado para su uso. Los titulares de autorizaciones de comercialización deben consultar con la NRA y acordar la documentación de respaldo requerida y los plazos para los cambios en el etiquetado o la necesidad de una Carta de Estimado Profesional de la Salud (es decir, una carta formal de un fabricante a los profesionales de la salud) para transmitir la información antes de la presentación del(los) suplemento(s).

#### Cambio de información administrativa en el etiquetado del producto

Los cambios administrativos en la información del etiquetado del producto son cambios que no se espera que afecten el uso seguro y eficaz del producto bioterapéutico. En algunos casos, estos cambios pueden requerir que se informe a la ARN y se reciba la aprobación antes de su implementación, mientras que en otros casos puede que no sea necesario informar.

Ejemplos de cambios en la información del etiquetado de productos que requieren la aprobación de la NRA antes de su implementación, son cambios en el nombre propio/común o el nombre comercial del producto bioterapéutico. Los cambios en esta categoría se consideran importantes por razones de responsabilidad y seguimiento.

Ejemplos de cambios en la información del etiquetado de productos que no requieren la aprobación de la NRA antes de su implementación, son cambios administrativos como los relacionados con el etiquetado (por ejemplo, cambios menores en el formato sin ningún efecto negativo en la legibilidad). Estos cambios deben informarse a la NRA como parte de un PAS posterior para cambios de seguridad y eficacia o cambios en la información del etiquetado del producto cuando se incluye información actualizada en el etiquetado del producto.

#### Procedimiento

Sobre la base de consideraciones regulatorias y regionales, los procedimientos para el reconocimiento de las decisiones de otras ANR sobre la aprobación de cambios podrían incluir las siguientes vías:

1. La NRA reconoce la decisión de otras autoridades reguladoras y no realiza una revisión de los datos de respaldo, pero se le notifica el cambio. La presentación consta de una carta de presentación del titular de la autorización de comercialización en la que se informa a la ARN contratante sobre el cambio y se incluye como archivo adjunto una copia de la carta de aprobación de la ARN del país que otorga la licencia indicando los cambios pertinentes.
2. La ARN realiza una evaluación de la decisión de la ARN del país que otorga la licencia para determinar si el reconocimiento de la decisión de esa ARN es apropiado.

La presentación consta de:

- La carta de presentación del titular de la autorización de comercialización en la que se informe a la ANR comparadora del cambio;
- Una copia de la carta de aprobación emitida por la ARN del país que concede la licencia;
- Informes de evaluación y correspondencia relevante de la ARN del país que otorga la licencia (si la ARN los pone a disposición);
- Una descripción detallada del cambio; y
- Datos de respaldo presentados según sea necesario si los informes de evaluación no están disponibles.

3. La ARN realiza una revisión y evaluación parcial de un paquete completo de datos de respaldo, tal como se presentó originalmente en el país que otorga la licencia del producto.

En circunstancias especiales o urgentes, el titular de una autorización de comercialización puede solicitar a la NRA que acelere la revisión de un suplemento por razones de salud pública (por ejemplo, escasez de producto o actualización de seguridad) o si una demora en realizar el cambio impondría dificultades extraordinarias al titular de la autorización de comercialización o fabricante.

### Cambios múltiples

En el mismo suplemento se pueden presentar múltiples cambios relacionados, que impliquen varias combinaciones de cambios individuales. Para envíos que incluyen múltiples cambios, el titular de la autorización de comercialización debe especificar claramente qué datos respaldan cada cambio.

### Procedimiento para aprobación prioritaria

Puede darse aprobación prioritaria en los siguientes casos: cambios de calidad importantes y moderados, cambios de seguridad y eficacia, cambios de información en el etiquetado de productos, cambios urgentes en la información de etiquetado de productos y cambios administrativos seleccionados en la información de etiquetado de productos. Los siguientes elementos deben incluirse, cuando corresponda, en la presentación del suplemento para cambios posteriores a la aprobación:

- Una carta de presentación que incluya:
  - El tipo de presentación (por ejemplo, cambio de calidad importante, cambio de calidad moderado o cambio de seguridad y eficacia),
  - Una lista de los cambios y una justificación de los cambios con suficiente detalle (incluida una justificación de la categoría de información seleccionada) para permitir el procesamiento y la asignación de revisores por parte de las ANR,
  - Una indicación del tipo general de datos justificativos, y
  - Información de referencia cruzada (incluido el nombre del producto, el nombre del titular de la autorización de comercialización, el tipo de presentación y la fecha de presentación/aprobación).
- Documentos o formularios completados según los requisitos de la NRA, como un formulario de solicitud de envío de medicamentos, firmado y fechado;
- La fecha prevista para la implementación del cambio (reconociendo que en algunos casos la implementación del cambio puede retrasarse después de la aprobación para permitir el agotamiento del bioterapéutico previamente aprobado o para permitir una aprobación global escalonada dependiendo de la oferta/demanda);
- Información de BPF (por ejemplo, historial de inspecciones y/o evidencia de calificación de cumplimiento de BPF por parte de ANR experimentadas), según corresponda;
- Cuando sea pertinente, una comparación lado a lado que muestre las diferencias entre el proceso de fabricación aprobado (incluidas las pruebas de control de calidad) y los propuestos;
- Cuando sea relevante, informes de estudios clínicos y/o no clínicos, informes de farmacovigilancia y borradores anotados y limpios de la información del etiquetado del producto.

### Modificaciones en vacunas de influenza

Para garantizar que las vacunas contra la influenza sean efectivas contra los virus de influenza circulantes, la OMS revisa los datos virológicos y epidemiológicos globales dos veces al año y, si es necesario, recomienda nuevas cepas de vacuna de acuerdo con la evidencia disponible para los hemisferios norte y sur.

Para las vacunas contra la influenza estacional, los cambios anuales en la composición de las cepas de la vacuna se consideran cambios de calidad moderados debido a la amplia experiencia con dichos cambios y para maximizar la flexibilidad y brevedad del proceso de revisión.

La información de respaldo sobre la calidad generalmente consiste en: (a) información sobre la fuente de los virus inóculos; (b) historial de paso hasta el establecimiento de semillas de trabajo; (c) resultados de pruebas de liberación de calidad realizadas en sedes de virus en funcionamiento (incluida la confirmación de identidad); y (d) datos de validación específicos (incluida la cinética de inactivación). En general, se espera que se presenten datos de estabilidad de los lotes de antígenos o del medicamento final producido en la temporada de influenza anterior para respaldar continuamente la vida útil aprobada. Además, se deben proporcionar elementos de información actualizados en el etiquetado del producto (prospecto del paquete y etiquetas internas y externas con la composición de la cepa y el año de fórmula relevantes) (World Health Organization, 2018).

#### **ANVISA**

La norma Anvisa que prevé el registro de productos biológicos es la RDC nº 55/2010. El RDC N° 194/2017 prevé el control de producción y calidad para el registro, cambios post-registro y revalidación de Extractos Alergénicos y Productos Alergénicos. RDC nº 323/2003 es la norma que prevé el registro de medicamentos probióticos.

Se clasifican como productos biológicos:

I – Vacunas

II – Sueros hiperinmunes

III – Productos sanguíneos

IV – Biomedicamentos clasificados en:

- a) Medicamentos obtenidos a partir de fluidos biológicos o tejidos de origen animal
- b) Medicamentos obtenidos mediante procedimientos biotecnológicos

V – Anticuerpos monoclonales

VI - Medicamentos que contienen microorganismos vivos, atenuados o muertos

Desde el 21 de enero de 2020, cuando entró en vigor la RDC 317/2019, la vigencia del registro de medicamentos ha pasado de cinco a diez años. La excepción a la regla son los medicamentos cuyo registro se otorga previa aprobación de un Plazo de Compromiso. Para estos medicamentos, el período de validez inicial es de tres años, ampliable a cinco años después de la primera renovación y a diez años después de la segunda renovación.

Hemoderivados: Son productos farmacéuticos obtenidos a partir de plasma humano, sometidos a procesos de industrialización y estandarización que les confieren calidad, estabilidad, actividad y especificidad.

Requisitos para la liberación de lote de hemoderivados

1. Informe analítico de control de calidad del ingrediente farmacéutico activo y del producto terminado, por lote o partida, emitido por el fabricante.
2. Informe de las etapas de los procesos productivos y sus respectivos controles de calidad, además del control de calidad durante el proceso productivo y del producto terminado, así como las especificaciones de liberación del fabricante, con base en la información presente en el registro sanitario.
3. Declaración de origen del plasma.
4. Certificado de liberación de serología plasmática.
5. Extracto del SISCOMEX que acredite la liberación de importación de lotes de productos por parte de ANVISA.
6. Certificado de liberación del lote emitido por la autoridad sanitaria del país de origen del hemoderivado, o justificación de su ausencia (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - ANVISA, 2010).

## B. Bibliografía

AEMPS. (17 de Noviembre de 2020). *Preguntas y respuestas sobre regulación de medicamentos de terapia avanzada*. Obtenido de [https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-de-fabricacion-no-industrial/preg-resp\\_ta/#:~:text=%C2%BFQu%C3%A9%20son%20los%20medicamentos%20de,origen%20aut%C3%B3logo%2C%20alog%C3%A9nico%20o%20xenog%C3%A9nico](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-de-fabricacion-no-industrial/preg-resp_ta/#:~:text=%C2%BFQu%C3%A9%20son%20los%20medicamentos%20de,origen%20aut%C3%B3logo%2C%20alog%C3%A9nico%20o%20xenog%C3%A9nico)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2014). *Cómo se regulan los medicamentos y productos sanitarios en España*. Obtenido de [https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion\\_med-PS/v2/docs/reg\\_med-PS-v2-light.pdf](https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf)

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - ANVISA. (21 de Diciembre de 2010). Obtenido de [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_58\\_2010\\_COMP.pdf/ba2d1a9f-49cf-42d2-9597-398aa88b1cb5](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_58_2010_COMP.pdf/ba2d1a9f-49cf-42d2-9597-398aa88b1cb5)

World Health Organization. (01 de Enero de 2018). Obtenido de <https://www.who.int/publications/m/item/approved-biotherapeutics-a3-trs-no-1011>