



Informe Ejecutivo

Preevaluación de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), en el marco del Fortalecimiento de Organismos Reguladores de Medicamentos

1.- Antecedentes. Calificación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos

El proceso de evaluación y calificación de las ARNs se basa en la verificación de indicadores contenidos en la herramienta de recolección de datos, este instrumento se fundamenta en recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el fortalecimiento de los Organismos Reguladores.

La calificación de las ARNs se basa en el cumplimiento de indicadores críticos y se han establecido cuatro niveles de desarrollo, siendo el Nivel IV el que permite a OPS designar al Organismo Regulador como Autoridad Reguladora Nacional de Referencia Regional para las tecnologías sanitarias comprendidas en el alcance de las herramientas de evaluación empleadas.

2.- Objetivo del Informe

Reportar los hallazgos más relevantes en la implementación de los indicadores de capacidad regulatoria con miras a identificar fortalezas y oportunidades de mejora de la ARN en el marco de la evaluación para “Designación de Autoridades Reguladoras de Medicamentos de Referencia Regional (ARNr)”.

El presente informe incluye:

Principales brechas por módulos técnicos, para alcanzar un buen desempeño regulatorio, se incluye el porcentaje de implementación alcanzado por módulo.

3.- Metodología

En base al instrumento de evaluación estandarizado resumido (166 indicadores), contenidos en los 9 módulos que contiene esta herramienta.

El proceso fue iniciado de forma virtual con el equipo asignado por el ARCSA durante los meses previos a la visita.

La autoevaluación asistida, se concentró en propiciar la comprensión de cada uno de los indicadores críticos y los medios de verificación necesarios para su calificación como implementada. Durante la visita no se hizo una revisión exhaustiva de todas las fuentes que permitirían una calificación definitiva, por tanto los resultados de este ejercicio se deben considerar como una aproximación y no como una certeza.

El sistema de calificación o escala de valoración aplicada durante este proceso para cada indicador es resumido a continuación:

- N.P.: **No procede**, la actividad o indicador no aplica conforme al sistema establecido en el país.
- N.I.: **No implementado**, no hay evidencias de la actividad consultada.
- E.I.: **En implementación** (documentos / actividades en elaboración / implementación y/o existen evidencias de resultados parciales).
- P.I.: **Parcialmente implementado** (documentos elaborados o actividades implementadas recientemente para las cuales la ARN posee algunos resultados).
- I.M.: **Implementado**; existe evidencia de la actividad, procedimiento o lineamiento

3.1 Equipo evaluador

- Laura Pineda, INVIMA, Colombia
- Eldy Neira, INVIMA, Colombia
- María Luz Pombo, OPS/OMS
- Murilo Freitas, OPS/OMS
- José Peña Ruz, OPS/OMS

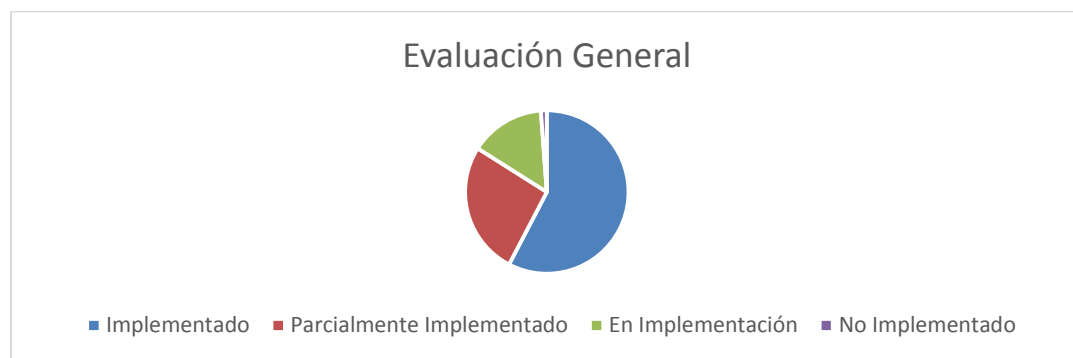
3.2 Fecha y lugares visitados

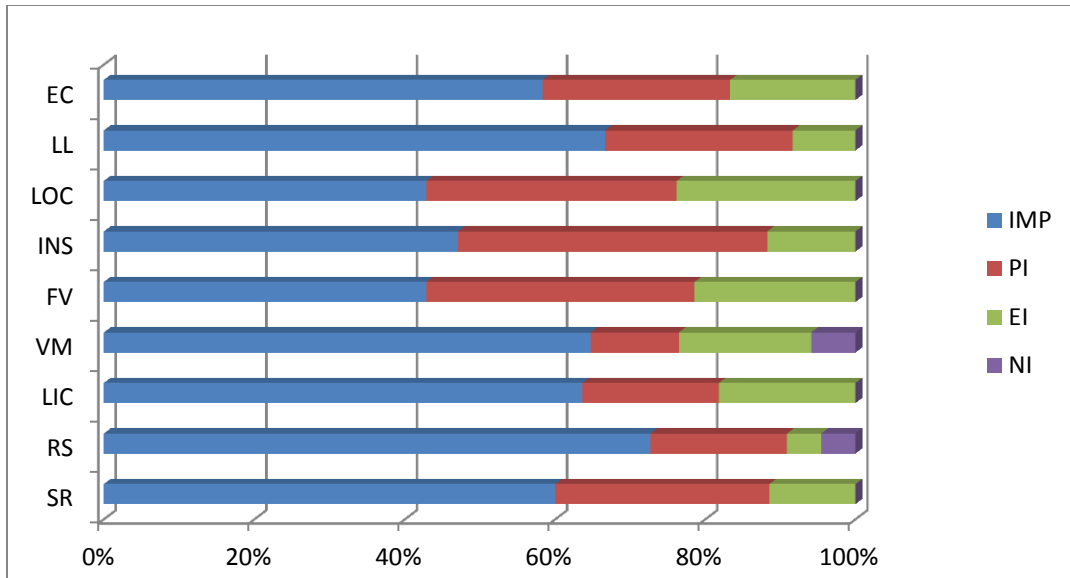
Se trabajó en las dependencias centrales de la ARCSA, Guayaquil y Zona 8, durante los días 12 al 14 de septiembre de 2017.

4.- Resultado Cuantitativo Global

Tabla 1: Porcentaje de implementación de los indicadores por módulos:

Módulo	Implementado	Parcialmente Implementado	En Implementación	No Implementado
1. Sistema Regulador	60	28.57	11.43	0
2. Autorización de Comercialización	72.73	18.18	4.55	4.55
3. Licenciamiento	63.64	18.18	18.18	0
4. Vigilancia del Mercado	64.71	11.76	17.65	5.88
5. Farmacovigilancia	42.86	35.71	21.43	0
6. Ensayos clínicos	58.33	25.00	16.67	0
7. Inspecciones	47.06	41.18	11.76	0
8. Laboratorio Oficial de Control	42.86	33.33	23.81	0
9. Liberación de Lotes	66.67	25.00	8.33	0
Total (%)	57.65	26.32	14.87	1.16





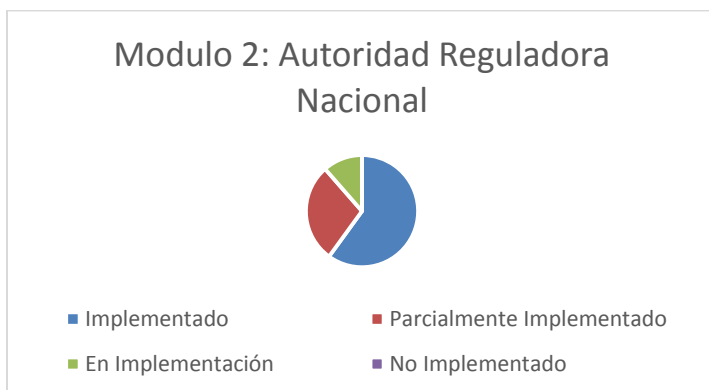
Principales brechas por módulos técnicos, para alcanzar un buen desempeño regulatorio. (se incluye el porcentaje de implementación alcanzado por módulo).

Conforme a la revisión de los módulos contenidos en la herramienta de evaluación, se destacan **solo algunos** de los indicadores que han sido calificados como no implementados, en etapa inicial de implementación o parcialmente implementado.

Se hace un análisis general de los hallazgos encontrados y se sugieren recomendaciones para avanzar en su implementación.

1.- Modulo: Sistema Regulator, 60% de implementación

Gráfico de implementación de indicadores



Indicador 5001 - Las responsabilidades, funciones, organización, poderes y estructura del/de los organismo/s responsables de la regulación farmacéutica se encuentran claramente definidos en los documentos constitutivos y otros complementarios, en particular en lo relacionado a las competencias y objetivos de la regulación farmacéutica que tiene bajo su control como las categorías de productos regulados y funciones reguladoras.

Análisis:

Se pudo constatar que en el Sistema Regulador de Ecuador participan actores e instituciones adicionales al ARCSA, destacando el Ministerio de Salud en particular en lo relacionado al componente ético de los Ensayos Clínicos (Dirección de Inteligencia), y a la vigilancia de eventos adversos asociados a las vacunas (PAI), además de otras instituciones relevantes en la autorización y control de medicamentos, por ejemplo el Servicio de Aduanas, policía, ministerio público, etc. No se evidenció suficientemente la colaboración formal, regular y activa con estas instituciones.

Adicionalmente resulta clara la necesidad de mejorar la articulación intrainstitucional de forma de potenciar las actividades de autorización, vigilancia y control desarrolladas por el ARCSA.

Recomendaciones:

- Establecer Acuerdos de Colaboración con instituciones relacionadas y generar evidencia de las actividades desarrolladas y su impacto sanitario.
- Establecer instancia intrainstitucional de coordinación de acciones regulatorias tendientes a optimizar recursos y usar bases de datos para orientar el trabajo de vigilancia sanitaria.

Indicador 5007 - Las disposiciones legales definen los términos de referencia para cada comité asesor (o equivalente) en particular su rol en el proceso de toma de decisiones, y las circunstancias en las cuales la asesoría de comités de expertos/asesores podría ser convocado por la Autoridad Reguladora Nacional.

Análisis:

La ARCSA ha considerado para el proceso de elaboración de normativa contar con la participación de expertos externos, esto se ve reflejado en la base legal, Resolución ARCSA-DE-055-2015 y el instructivo de comité de asesores internos y expertos externos de la ARCSA. II-C.1.2-01 versión 1.0.

Conforme a la evaluación de las funciones regulatorias, se detecta la necesidad de contar con comité de expertos en la actividad de autorización y comercialización de medicamentos (en particular en la evaluación de medicamentos nuevos y de alta complejidad) y farmacovigilancia, para lo cual será necesario identificar y convocar expertos para la ejecución de estas funciones.

Recomendaciones:

- Establecer Comités de Expertos en las funciones de regulación que agreguen valor a los procesos establecidos.

- Elaborar Reglamento para el funcionamiento de los Comités.

Indicador 5011 - La ARN tiene implementado un sistema de gestión de calidad (SGC) para las funciones regulatorias.

Análisis:

Durante el proceso de evaluación se constatan avances significativos en la implementación de un Sistema de Gestión de Calidad basado en la Norma ISO 9001:2008, sin embargo al momento de evaluar su implementación y trazabilidad se evidencia lo siguiente:

- Debilidades para demostrar la implementación de procedimientos documentados declarados en el manual de calidad que evidencien el funcionamiento del SGC en la práctica. (Auditoría Interna; Control de producto no conforme; Acciones correctivas y preventivas.)
- Debilidades en el uso/implementación de registros de solicitud de acciones correctiva/preventivas: registro incompleto en los formatos, sin evidencia de implementación de las acciones definidas, falta de análisis de eficacia.
- Procedimientos no formalizados en diferentes funciones de regulación.

Recomendaciones:

- Dar seguimiento a las recomendaciones de la asesoría externa contratada para la actualización y puesta en marcha del Sistema de Gestión de Calidad, en base a la Norma ISO 9001:2015.
- Evaluar posibilidad de certificar a través de institución especializada, algún proceso regulatorio mediante la ISO 9001:2015.

Indicador 5014 - Están establecidas las fuentes de financiamiento de la ARN para desarrollar todas sus funciones reguladoras.

Análisis:

El ARCSA cuenta a través del presupuesto general de la nación de recursos para desarrollar sus actividades rutinarias, sin embargo se pudo constatar que el tema de capacitación no ha sido suficientemente desarrollada, ya que el ítem financiero establecido no permite implementar un plan anual de capacitación con las especificidades requeridas a las necesidades de las diferentes funciones.

De igual manera se constata que existen procedimientos administrativos que imposibilitan dar respuesta efectiva y oportuna a las actividades que requieren de recursos financieros y que no se ajustan al modelo de licitaciones públicas, por ejemplo pruebas interlaboratorios de control de calidad.

Recomendaciones:

Considerar en el presupuesto del ARCSA el componente de capacitación, actividades de control analítico a nivel internacional y otras situaciones contingentes.

Indicador 5026 - La información sobre decisiones está públicamente disponible, incluyendo las decisiones negativas en casos específicos (cuando la legislación lo permite) de manera oportuna.

Análisis:

ARCSA cuenta con su propia página web, la misma posee opciones para buscar información de interés, sin embargo la búsqueda es poco amigable e información relevante no es posible de desagregar mediante filtros o campos que permitan acceder de forma rápida a lo requerido. Existe una falta importante de bases de datos de cuestiones críticas desde la perspectiva del ejercicio de la autoridad sanitaria, por ejemplo; número de productores, distribuidores e importadores habilitados y certificados, productos registrados y sus características más relevantes, establecimientos inspeccionados y hallazgos encontrados, etc.

También se pudo constatar que los resultados negativos producto de la evaluación o fiscalización no se encuentran disponibles oportunamente.

Recomendación:

Actualizar página web e implementar buscadores que permitan acceder fácilmente a información de interés de la población en general e información más específica orientada a los profesionales de la salud.

Indicador 5029 - Existe una política interna / establecido un mecanismo sobre potenciales conflictos de interés para los miembros del personal, con debida actualización periódica.

Análisis:

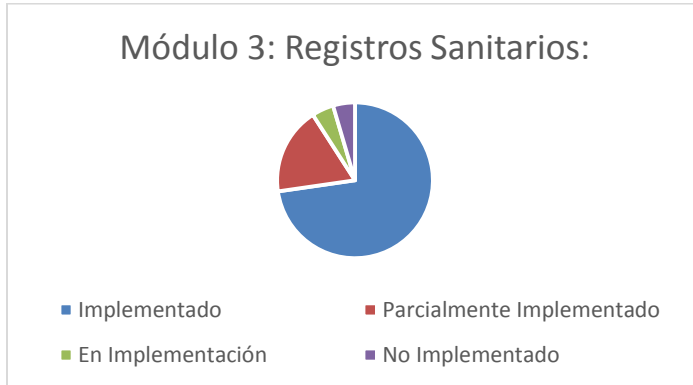
El marco que rige la acción de la ARCSA como organismo público del Estado, es la Ley orgánica de Servicio Público, LOSEP, norma de aplicación general que debe ser cumplida. Basado en este marco normativo, la ARCSA ha desarrollado un código de conducta para los servidores públicos de la institución. De igual manera se ha establecido un procedimiento que establece la declaración de confidencialidad y ausencia de conflicto de interés para todos los funcionarios del ARCSA, sin embargo no se ha establecido la periodicidad de su actualización.

Recomendación:

Establecer periodicidad en la actualización de ausencia de conflicto de interés para todo el personal del ARCSA.

Módulo: Registro Sanitario, 73 % de implementación

Gráfico de implementación de indicadores



Indicador 5043 - La reglamentación prevé los casos que requieren demostración de bioequivalencia/biodisponibilidad de productos multifuente/genéricos con el producto innovador/referencia.

Análisis:

Actualmente Ecuador no cuenta con normativa para la implementación de la exigencia de estudios de BE/BD a productos farmacéuticos cuyos p.a se consideren de alto riesgo sanitario. ARCSA ha manifestado su decisión de adoptar las recomendaciones de lineamientos de la RED PARF, estos sugieren la implementación de la BE/BD de forma gradual y considerando en una primera etapa la demostración de equivalencia terapéutica a 16 principios activos clasificados como de alto riesgo. Recientemente funcionarios del ARCSA han recibido entrenamiento en la aplicación de requisitos de BE/BD y existe un borrador de norma que será formalizada conforme a procedimiento establecido.

Recomendaciones:

Elaborar Normativa e implementar de forma gradual y conforme a riesgo sanitario, desarrollando análisis de impacto regulatorio previamente.

Indicador 5052 - Existe una planificación interna de recursos humanos para desarrollo y actualización y la misma es periódicamente revisada.

Análisis:

Se constató que el personal a cargo de la evaluación de las solicitudes de Registro Sanitario cuenta con una formación académica sólida, sin embargo resulta indiscutible la necesidad de mejorar las capacidades instaladas. El plan de capacidad aprobado para el año 2017 está siendo implementado, de

cualquier manera se sugiere revisar y medir el impacto del plan y verificar si responde a las necesidades y especificidades de los medicamentos de alta complejidad, como por ejemplo productos biológicos (sueros antiofídicos, biotecnológicos, anticuerpos monoclonales, vacunas, hemoderivados, etc.).

Recomendación:

Revisar cumplimiento e impacto de plan de capacitación del 2017 y proponer actividades de entrenamiento y capacitación para el año 2018 que respondan a las especificidades de productos de alta complejidad.

Indicador 5055 - La ARN conserva un dossier de cada producto registrado así como también de las modificaciones y renovaciones con la documentación de apoyo, incluyendo la solicitud, información aprobada del medicamento, informe de evaluación, evaluación riesgo/beneficio.

Análisis:

El proceso de evaluación de una solicitud de RS considera aspectos de seguridad, eficacia y calidad, de manera general, se puede señalar que los técnicos revisan los requisitos definidos en la normatividad a través de instrumentos de evaluación tipo lista check list, este procedimiento no incluye un informe explícito de parte los técnicos responsables de verificar los aspectos referidos, una vez concluida su evaluación este producto es visado por la línea de jefatura que de alguna manera viene siendo una estrategia de control de calidad del trabajo realizado. Este procedimiento debe ser mejorado en particular para la evaluación de productos de alta complejidad y establecer un formato de informe técnico que permita evidenciar la profundidad y rigor de la evaluación de los diferentes componentes del dossier de registro sanitario.

Recomendaciones:

Modificar el procedimiento de evaluación de registro sanitario diferenciando la complejidad de los productos y generar informes técnicos que den cuenta de la profundidad y rigor de la evaluación.

Indicador 5057 - Se encuentra publicada y disponible para todo público una lista/base de datos de todos los registros sanitarios retirados/cancelados y suspendidos. La ARN posee un mecanismo que permita obtener información sobre las solicitudes de registro sanitario rechazadas.

Análisis:

La información generada por la ARN deber estar disponible a través de medios virtuales de manera amigable, ARCSA cuenta con bases de datos pero la búsqueda de información resulta difícil, no cuenta con los campos de búsqueda más requeridos, por ejemplo: por principio activo, productor, nombre del

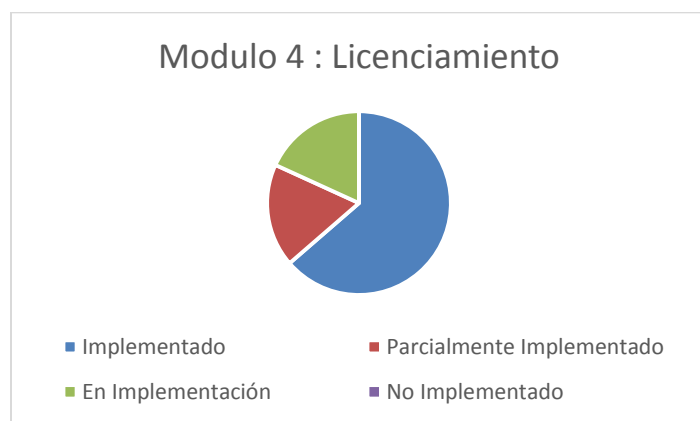
producto, etc., adicionalmente no se encuentra asociada a esta búsqueda, información relevante del producto.

Recomendaciones:

- Implementar buscadores informáticos amigables y que permitan acceder a información relevante, incluyendo los resultados negativos.

Modulo: Licenciamiento, 63.64 % de implementación

Gráfico de implementación de indicadores



Indicadores no implementados o en implementación

Indicador 5059: La legislación faculta a la ARN para emitir la licencia, pero también para suspender y cerrar/detener actividades de producción.

Análisis:

La Ley Orgánica de Salud y los acuerdos ministeriales 4712 y 760 facultan a la autoridad sanitaria para suspender y cerrar o detener actividades en caso de evidenciarse incumplimiento a la normatividad sanitaria. Sin embargo, se evidenció que tales medidas no son de inmediato cumplimiento por parte de los inspectores, sino que requieren de un trámite legal para que se pueda ejecutar dicha actividad.

Con el fin de dar cumplimiento a la misión de la institución, de salvaguardar la salud de la población, es pertinente que el inspector tenga un rol donde pueda tomar acciones inmediatas en caso de ser necesario y que no se restrinja su accionar simplemente la verificación de parámetros de cumplimiento a la regulación, por lo tanto, se requiere de un sistema que permita que las acciones de suspensión o cierre de actividades se realicen de forma inmediata.

Recomendación:

Implementar estrategias para que se puedan tomar acciones inmediatas cuando se detecte un incumplimiento que pueda poner en riesgo a la población.

Indicador 5060: Las disposiciones legales exigen la notificación por parte del fabricante a la ARN, para su aprobación, de cambios/variaciones significativas a las condiciones bajo las cuales fue expedida la licencia inicial que pudieran afectar la calidad, seguridad y eficacia de los productos.

Análisis:

El acuerdo ministerial 4712 Reglamento Sustitutivo para Otorgar Permisos de Funcionamiento indica que los traslados, ampliaciones o transformaciones de los laboratorios farmacéuticos, entre otros establecimientos debe ser autorizado por ARCSA, así mismo, la Resolución ARCSA-DE-007-2017-JCGO indica que deben notificarse las modificaciones de la infraestructura del establecimiento farmacéutico en caso de ampliación o remodelación que requieran cierre temporal,

Recomendación:

Definir que otros cambios críticos que puedan afectar las condiciones en las que se otorgó la licencia inicial o Registro Sanitario, además de los ya definidos deben ser notificados al ARCSA y que manejo se dará con esta información.

Indicador 5067 La ARN retiene un Expediente Maestro del Sitio de Fabricación de cada sitio de fabricación con licencia, incluyendo los cambios aprobados con la documentación de soporte. Estos expedientes contienen al menos la siguiente información: nombre de la empresa, personal clave, dirección/plano de las instalaciones e información de contacto, equipos, lista de medicamentos y formas farmacéuticas aprobadas para su fabricación. Todas las exenciones deben estar documentadas en este expediente.

Análisis:

Se verificaron las carpetas electrónicas con las que cuentan las áreas de Certificaciones y vigilancia y control posterior con la información correspondiente a las visitas realizadas, archivo maestro de sitio y controles posteriores a los establecimientos de forma independiente en cada área.

Recomendación:

Unificar el expediente maestro de sitio de fabricación de tal forma que se cuente con todo el historial de los laboratorios farmacéuticos incluyendo visitas de certificación y control posterior.

Indicador 5068: Se encuentra publicada y disponible para todo público una lista/base de datos de todas las licencias de fabricación (almacenadores, distribuidores, importadores, exportadores, productores, cuando aplique) retirados/cancelados y suspendidos. La ARN posee un mecanismo que permita obtener información sobre las solicitudes de licencias de fabricación rechazadas.

Análisis:

Si bien cuentan con el listado publicado de las licencias de funcionamiento, así como los establecimientos que ya se han certificado en Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Practicas de Almacenamiento Distribución y Transporte, no es claro el listado de importadores y exportadores de

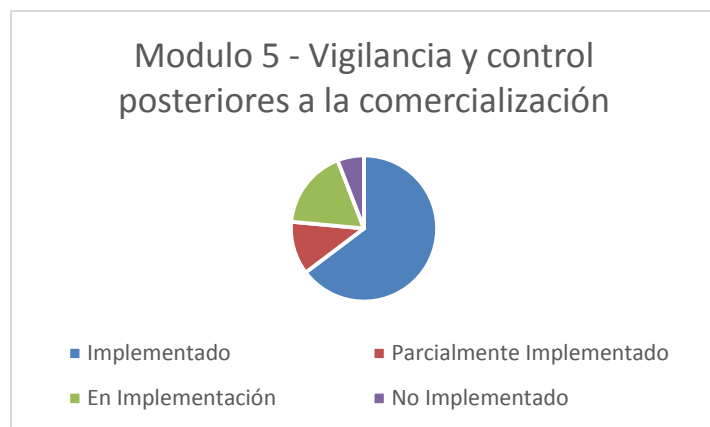
medicamentos, así como tampoco se cuenta con publicación de establecimientos farmacéuticos con suspensión de actividades por temas sanitarios.

Recomendación:

- Presentar públicamente el listado de importadores y exportadores de medicamentos.
- Presentar públicamente el listado de establecimientos cancelados y/o suspendidos.

Modulo: Vigilancia del Mercado, 65 % de implementación

Gráfico de implementación de indicadores



Indicadores 5069 y 5071 - Las disposiciones legales requieren que los importadores, exportadores, mayoristas y distribuidores cumplan con la aplicación de Buenas Prácticas de Almacenamiento y de distribución para obtener su licencia o autorización sanitaria.

Análisis:

Hallazgo relacionado con el módulo de licenciamiento e Inspecciones

Las normas de Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) y de Buenas Prácticas de Distribución (BPD) se encuentran en proceso de implementación, los establecimientos presenten un plan gradual de implementación de la normativa. A la fecha y vencido el plazo para obtener la certificación, un porcentaje menor al 20%, han cumplido con la exigencia de presentar el plan de implementación gradual.

Recomendaciones:

- Verificar y dimensionar impacto sanitario de no dar cumplimiento a la presentación del plan gradual de implementación de las normas ya señaladas.
- Estudiar estrategias coherentes con el rol de Autoridad sin poner en riesgo el acceso a medicamentos para el cumplimiento de BPA y BPD..

Indicador 5074 - Mantiene la ARN registro, base de datos, u otro mecanismo para identificar los productos importados y exportados.

Análisis:

Un porcentaje aproximado al 80 % del mercado farmacéutico en el país, corresponde a productos importados, razón suficiente para construir y contar con una base de datos que permita tener trazabilidad y conocer de manera oportuna y eficiente los productos y productores que ingresan al país, de esta forma se puede articular una estrategia eficiente de control post-comercialización. Se pudo constatar que no existe acceso a bases de datos que permitan conocer el flujo de productos que se importan y exportan.

Recomendación:

Establecer, implementar, compartir o adaptar base de datos que maneja el Servicio de aduanas y establecer un procedimiento de control de calidad de productos que ingresan al país, este procedimiento puede ser documental y/o de análisis de laboratorio.

Indicador 5075 - Existe colaboración o un convenio con la aduana u otra agencia de fiscalización en el control de las importaciones y exportaciones.

Análisis:

Dadas las características del mercado farmacéutico en el Ecuador se hace urgente y necesario establecer un Convenio de colaboración efectivo y proactivo con el Servicios de Aduanas. Durante la misión se conoció un borrador de acuerdo de cooperación que deberá ser implementado en el mas corto plazo posible.

Recomendación:

Implementar Acuerdo de colaboración con el Servicio de Aduanas, se requiere generar evidencias de actividades concretas derivadas de la colaboración entre las instituciones.

Indicador 5079 - Se ha establecido e implementado una estrategia de vigilancia de mercado basada en actividades de inspección, actividades de control (muestreo, análisis de laboratorio, etc.) y otras informaciones, bajo un programa de vigilancia.

Análisis:

La vigilancia del mercado es una función compartida por varias áreas técnicas; registro sanitario, farmacovigilancia, inspecciones, laboratorio de control, etc., por tanto es fundamental establecer una estrategia integral que sume el conocimiento y capacidades instaladas en la ARN. Durante la visita se pudo constatar que en el ARCSA existe esa mirada, la cual requiere ser potenciada, en particular una vez conocido fehacientemente el número de actores que participan en el mercado farmacéutico del Ecuador.

Un tema adicional y fundamental es la necesaria articulación con los funcionarios del ARCSA desconcentrados en las nueve zonas geográficas.

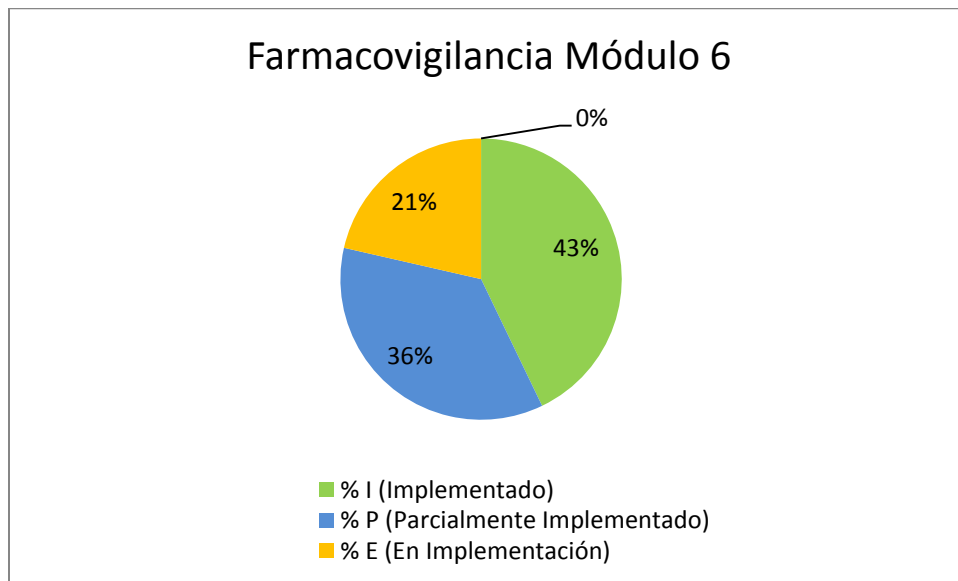
Recomendaciones:

Desarrollar análisis crítico de las actividades de vigilancia del mercado de los últimos años y definir estrategia de mayor impacto sanitario en la vigilancia y control de los productos farmacéuticos.

Establecer mayores y mejores canales de participación del personal desconcentrado en las nueve zonas geográficas tanto en la elaboración, implementación y control de actividades de vigilancia sanitaria.

Modulo Farmacovigilancia 43% de implementación

Gráfico de implementación de indicadores



Indicadores no implementados o en implementación

5090 - La guía de reporte de seguridad debe contribuir a la evaluación científica del balance riesgo/beneficio de los medicamentos (*en implementación*)

Análisis: Los documentos “Guía del Usuario: Instrucciones para elaborar los informes periódicos de seguridad – IPS (PSUR)/ Informes Periódicos de Evaluación c (PBRER), Versión 2.0” y “MANUAL DE PROCESO DE GESTION DE CONTROL POSTERIOR ESTABLECIMIENTOS, POSREGISTRO Y POSNOTIFICACION, Versión 3” indican la forma de presentar los datos acumulativos de seguridad por parte de los titulares de registro y cuál es el flujo de trabajo de evaluación interna. Sin embargo, hace falta un procedimiento de como los funcionarios de la farmacovigilancia podrán evaluar los PBRER ingresados y emitir un informe técnico de análisis de PSUR de manera armonizada.

Recomendación:

- ✓ Establecer un nuevo procedimiento de evaluación de PBRER que pueda contemplar los puntos claves de análisis y el formato del Informe técnico de análisis de PSUR. El procedimiento deberá orientar efectivamente las conclusiones para la toma de decisiones. El procedimiento deberá utilizar un abordaje analítico/descriptivo de las evidencias o incertidumbre de los riesgos (p.ej. RAM graves de especial interés, SUSAR (*Suspected Unexpecteded Serious Adverse [Drug] Reaction*), o ausencia de estudios de eficacia/seguridad a subgrupos de la población sobre el riesgo). Además, es necesario evaluar las mejores evidencias existentes de los beneficios del tratamiento del medicamento en análisis. El dictamen esperado debe considerar los dos aspectos y realizar un análisis consolidado y balanceado que establezca las bases para una adecuada toma de decisión (ej. Pág 7, Figura 1: [FDA Benefit-Risk Framework](#)).
- ✓ En consideración al poco tiempo de creación e implementación de la guía, se requiere su permanente evaluación durante el uso en la práctica, para que sean identificadas las mejoras requeridas y que las mismas sean incorporadas en futuras revisiones.

5092 - Existen guías y regulaciones para la vigilancia pos comercialización que incluyen monitoreo y manejo del evento adverso posterior a la inmunización (*en implementación*)

Análisis: Fue presentado lineamientos de notificación de ESAVIS por medio de la “ficha blanca” para ARCSA. Sin embargo, no existe hasta el momento roles claros entre las atribuciones del ARCSA y PAI en cuanto al análisis, investigación de casos y toma de decisiones.

Recomendación:

- ✓ Definir mecanismos y formas de contacto de rutina entre ARCSA y PAI para evaluación o investigación de casos de vacunas, incluyendo procedimientos de evaluación periódica del

conjunto de notificaciones de ESAVIS por ARCSA y PAI (p.ej. sesiones en comité técnico), contemplando el proceso de revisión sistemática de informaciones en los documentos tradicionales de seguridad [p.ej. IPS (PSUR/PBRER), PGR (RMP/RMAP), fichas técnicas, SmPC, Company Core Safety Information – CCSI, Company Core Data Sheet – CCDS, Completed clinical trial, etc] para vacunas. En consideración al poco tiempo de creación e implementación de la guía, se requiere su permanente evaluación durante el uso en la práctica, para que sean identificadas las mejoras requeridas y que las mismas sean incorporadas en futuras revisiones.

- ✓ Establecer procedimiento conjunto de evaluación de base de datos para la renovación del registro de las vacunas utilizadas por el PAI.

5093 - Las actividades descentralizadas a otras agencias/autoridades (Estatales, provinciales, efectores periféricos, etc.) siguen los estándares, guías, directrices y procedimientos acordados/decididos con la autoridad central. (*Parcialmente Implementado*)

Análisis: Las unidades zonales participan en las actividades de farmacovigilancia (nivel desconcentrado), definida en el artículo 9 de la Normativa Sanitaria Nacional de Farmacovigilancia. Además, el Art. 5 define que “Los miembros del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV), deben mantener contacto permanente con el Centro Nacional de Farmacovigilancia, a fin de permitir el continuo intercambio de información ...”. Sin embargo, no fue identificadas formas de coordinación del sistema que permita la rutina de interacción, retroalimentación y entrenamientos periódicos,

Recomendación:

- ✓ Establecer un proceso documentado de coordinación estratégica con las unidades zonales con comunicación de rutina, planeamiento de actividades, monitoreo y retroalimentación (incluyendo supervisión y auditorías), entrenamiento para la superación de brechas de conocimiento y uso de las herramientas disponibles para un perfeccionamiento continuo de los especialistas involucrados en estas tareas.

5095 - Existen procedimientos documentados en la ARN para registrar y procesamiento de los reportes diarios de eventos adversos. (*Parcialmente Implementado*)

Análisis: En el “instructivo interno de Evaluación de causas relacionadas con el uso de medicamentos” hace referencia que cuando se detecte que el medicamento presuntamente puede ser falsificado debido a que deriva de un problema de calidad se debe informar a la Coordinación Técnica de Vigilancia y control Posterior. Sin embargo, un medicamento falsificado podrá presentar no solamente problemas de calidad per se, pero también eventos adversos que sean de toxicidad o que no está relacionados con el perfil de seguridad del dicho medicamento. Estas situaciones no parecen estar contempladas en el instructivo y las instrucciones existentes serían insuficientes o limitadas para una efectiva evaluación de un supuesto medicamento falsificado.

Recomendación:

- ✓ Profundizar en las recomendaciones de evaluación incluyendo orientaciones de revisión del perfil de seguridad/toxicidad no consistentes con dicho medicamento, como forma de sospecha de medicamento falsificado o adulterado.
- ✓ Definir documento (bitácora), en el cual se registre, caso a caso, todas las actividades desarrolladas y responsables de las mismas, en un orden cronológico. Esto permitirá dar un claro seguimiento al proceso de análisis implementado, que justificará y brindará una sólida base para la toma de decisiones.

5096 - Existen procedimientos documentados en la ARN para analizar las tendencias de seguridad para la detección de señales. *(Parcialmente Implementado)*

Análisis: existen orientaciones en los documentos en la Normativa Sanitaria del Sistema Nacional de Farmacovigilancia Resolución 20, Art. 8. Sin embargo no parece existir ejemplos de aplicación hasta el momento. Además, en consideración al uso del sistema VigiFlow/Vigilyze de UMC, se espera que el acúmulo de informaciones propias de ECU en esta base permita en el futuro identificar señales cuantitativas (por tasas de desproporcionalidad “matemática” como la probabilidad bayesiana pré/post), permitiendo generar listas de pares RAM-Medicamento que deberían ser investigadas a “posteriori”. Este proceso no está claramente definido en los procedimientos.

Recomendación:

- ✓ Incorporar en los documentos la posibilidad de priorizar medidas sanitarias para temas relacionados a lo previsible o evitable de un evento adverso con impacto de salud pública, describiendo los trámites, análisis y el proceso deliberativo.
- ✓ Incorporar en la guía nuevas fuentes potenciales de casos (p.ej. denuncias, vigilancia de medios de comunicación), en los procesos de trabajo del CNFV.
- ✓ Aplicar los criterios de priorización de señales en base a los datos nacionales con la necesaria documentación de ejecución. Deben ser tomando en cuenta no solo los datos de notificación individual de casos de RAM. Las informaciones presentadas por las empresas nacionales e internacionales en los IPS (PSUR/PBRER), referentes a casos identificados en ECU.
- ✓ Establecer rutina de revisión de generación de señal en base a un “IC positivo” [Information Component (IC)] por el sistema VigiFlow/Vigilyze. Incluir etapa de revisión formal por expertos (especialmente clínicos), para que sea posible confirmar o rechazar la señal antes de una conclusión o toma de decisión sobre el medicamento sospechoso. Además, deberán ser añadidos criterios de priorización de señal para este tipo de abordaje.

5097 - Existe personal adecuado y pericia (educación, experiencia y capacitación) para las actividades de monitoreo de seguridad de medicamentos y productos biológicos. *(Parcialmente Implementado)*

Análisis: Entre los seis componentes del equipo de FV no existe el perfil de médico. Una mayor diversidad de la fuerza de trabajo podrá permitir una mejor profundidad de análisis clínica de los casos de notificación.

Recomendación: Identificar médico que pueda apoyar el equipo de FV, deseablemente sea incorporado integralmente en la rutina, o alternativamente como en tiempo parcial (1 o 2 veces por semana), o un consultor externo ad hoc nombrado para este fin. En particular en los casos que sean considerados de mayor complejidad clínica o fisiopatológica

5098 - La información recolectada sobre seguridad se utiliza para tomar decisiones regulatorias o hacer modificaciones a la autorización de comercialización original, como por ejemplo: indicando cambios a ser realizados en el resumen de las características del producto, restringiendo el uso de un medicamento, revisando las informaciones de los insertos, retiro/suspensión/cancelación de productos de mercado, publicación de alertas, actividades de fiscalización, inspecciones, etc. *(Parcialmente Implementado)*

Análisis: La toma de decisiones en farmacovigilancia y discusión de sus impactos. La complejidad de este tema demanda, muchas veces resulta conveniente consultar un comité de expertos externos en el cual apoyar la discusión. El Instructivo Interno Evaluación de Causalidad de notificaciones de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización, permite el intercambio de información entre el CNFV con el MSP para la retroalimentación del caso. Una vez obtenida la resolución, de ser necesario el CNFV consultará al Comité de expertos externos del ARCSA sobre el evento notificado. Sin embargo, no fue observado de igual manera la orientación en los instructivos cuales son las condiciones en que se debe consultar un comité de expertos para los otros medicamentos.

Recomendación:

- ✓ Definir un comité externo ad hoc para la farmacovigilancia y sus debidos procedimientos de funcionamiento.

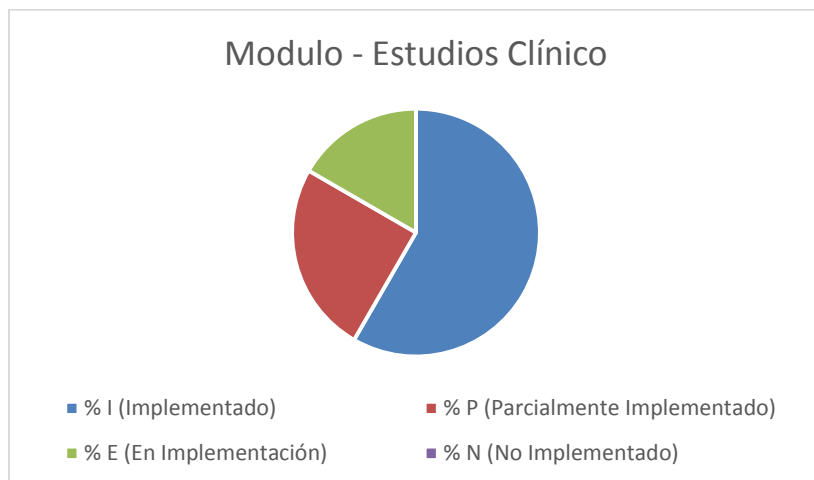
5099 - La información sobre las RAM, ESAVIs y sobre las medidas tomadas respecto del monitoreo de la seguridad se comunican al público incluyendo el aviso sobre seguridad. *(En implementación)*

Análisis: Hay referencia de la página Web de ARCSA con publicación de notialertas para los medicamentos. Sin embargo, El SNFV debe definir mejor la estrategia de comunicación de riesgo entre los interesados, para garantizar que la información sea distribuida a los actores que más las necesitarán y no generar confusión, pánico o crisis. Por eso, cabría tener criterios previamente definidos de qué tipo de información deba ser compartida, cual es el lenguaje apropiado y que público debe recibir la información.

Recomendación: Mejor definir proceso de comunicación de riesgo en la rutina y en crisis, incluyendo no solamente los medicamentos de síntesis, también las vacunas:

- ✓ Previamente se debe definir el público objetivo, la información que se quiere transmitir y los canales de comunicación.
- ✓ A la población general, la estrategia de comunicación deberá ser en un lenguaje comprensible con el fin de involucrarle en el uso seguro de los medicamentos a través de una intervención oportuna que podrá incluso contraindicar el uso de algunos medicamentos en determinados grupos de población en los que se considera que el riesgo supera el beneficio.
- ✓ Es necesario ir generando un vínculo de confianza con el usuario, para evitar actitudes defensivas, como las referidas en relación a la información de ESAVI.
- ✓ Fortalecer los criterios evaluativos para la difusión, incorporación/nacionalización y de toma de medidas regulatorias a partir de alertas internacionales
- ✓ Para el profesional de salud se utilizarán las vías de comunicación del CNFV, las Institucionales y, se podrá incluir un sistema de comunicación como lo constituyen “Dear doctor letters” o “Direct Healthcare Professional Communications” (“DHPC”), que aportan información fundamental para la práctica profesional.

Modulo Estudios Clínicos, 58 % de implementación



Indicadores no implementados o en implementación

Indicador 5100 - Existe una base legal (leyes, decretos, resoluciones, normas u otros) para la autorización de los ensayos clínicos así como también para su suspensión por la ARN o por otra autoridad delegada.

Análisis:

La Ley orgánica y el Decreto de 2015 establecen la responsabilidad de esta actividad al ARCSA. Específicamente el “REGLAMENTO PARA LA APROBACIÓN, DESARROLLO, VIGILANCIA Y CONTROL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS” de 2017 del Ministerio de Salud atribuye la función de aprobación a ARCSA,

haciéndose explícita la posibilidad de suspender o cancelar un estudio aplicando sanciones según la ley orgánica.

Sin embargo por el bajo número de estudios que han sido sometidos al estudio de la agencia es difícil evidenciar si las acciones con relación a la autorización, suspensión y en general el seguimiento de los estudios clínicos, son sistemáticas en el tiempo y se basan en análisis técnicos soportados. Por lo anterior no fue posible evidenciar los criterios y procesos para las autorizaciones, negaciones o suspensiones más allá de la respuesta final que emite la agencia.

Recomendaciones:

Definir y socializar los criterios, procedimientos y mecanismos para la aprobación, suspensión y seguimiento de estudios clínicos que se encuentran bajo la vigilancia de ARCSA, de manera que se garantice su aplicación sistemática con base en la normatividad vigente.

Considerar instancia grupal o de consulta para revisión de estudios críticos sometidos a autorización de ARCSA.

Indicador 5102 - Las bases legales (leyes, decretos, resoluciones, normas u otros) exigen a los centros de investigación, investigadores, patrocinadores, CRO y todos los involucrados en el ensayo clínico que cumplan con Buenas Prácticas Clínicas.

Análisis:

El REGLAMENTO PARA LA APROBACIÓN, DESARROLLO, VIGILANCIA Y CONTROL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS de 2017, requiere que los actores involucrados cumplan con BPC. En particular se establece que los centros de Investigación deben estar inscritos en registro nacional de centros de investigación del ARCSA, siendo evaluados en el cumplimiento de BPC antes del inicio de estudio clínico autorizado. Al respecto no se establece el procedimiento y requisitos correspondientes.

Así mismo las CRO deben ser registradas ante ARCSA mediante revisión de documentos definidos en el reglamento.

Por su parte le corresponde al Ministerio de Salud la autorización e inspección a los comités de ética en el cumplimiento de BPC, así como el registro de investigadores (Secretaría de Ciencia y tecnología en el futuro).

De lo anterior se evidencia desarticulación entre las actividades de verificación de BPC para los actores involucrados. En particular lo concerniente a comités de ética (por parte del Ministerio de Salud), registro de centros de investigación y CROs (por parte de ARCSA) y aprobación de estudios clínicos (ARCSA). Sobre este punto se evidenció el liderazgo y trayectoria del Ministerio en el trabajo con los comités de ética que podría ser compartido por ARCSA en el control a instituciones y seguimiento de los estudios.

Recomendaciones

Definir y publicar los lineamientos para el registro de centros de investigación y CROs, así como para la vigilancia de estos establecimientos.

Establecer mecanismos de articulación y fortalecimiento en el proceso de aprobación de estudios clínicos y verificación de BPC con el Ministerio de Salud.

5103 - Existen bases legales (leyes, decretos, resoluciones, normas u otros) exigiendo durante el desarrollo del ensayo clínico, la notificación, recolección de datos, evaluación y monitoreo de eventos/reacciones adversas y el reporte a la ARN bajo condiciones específicas.

A pesar de contar con lineamientos, estos son segmentados ya que no permiten evidenciar un sistema integral para el reporte, sistematización y análisis de los eventos adversos en investigación clínica. Por una parte la Guía para conformación de comités de ética establece el reporte al ARCSA; por otra parte el Reglamento de aprobación de estudios 2017 establece el reporte por parte del investigador y patrocinador de los eventos graves e inesperados al ARCSA y por otra parte la Resolución 020 de Farmacovigilancia, establece el reporte por parte del centro de investigación al ARCSA. De lo anterior, no son claros los roles e integración para el reporte y análisis de eventos que faciliten posibles acciones de vigilancia y trazabilidad de los casos.

Adicionalmente se cuenta con archivos históricos de los reportes de eventos adversos pero la herramienta para la consolidación y análisis de los mismos se encuentra en construcción.

Recomendaciones

Aclarar los roles y mecanismos de articulación para el reporte y análisis de eventos adversos en investigación clínica.

Consolidar herramientas informáticas para la integración de información de eventos adversos, análisis y uso de la misma como insumo para la vigilancia de seguridad en estudios clínicos.

Indicador 5106 - Existen procedimientos documentados implementados para la revisión de ensayos clínicos, en particular los protocolos clínicos y sus enmiendas, documentación del consentimiento informado y procedimiento de reclutamiento.

Análisis

Se evidenció el reporte del concepto final de la evaluación de solicitudes, sin embargo no se evidenciaron los procedimientos empleados, registros de evaluación, aspectos contenidos en la evaluación, criterios técnicos o mecanismos para la decisión, evidencia del análisis técnico y/o formatos empleados. Lo anterior resulta necesario para garantizar la robustez de los conceptos emitidos y trazabilidad de cada caso.

Con respecto al personal que realiza las actividades de revisión y seguimiento de estudios clínicos, no se evidencia plan de capacitación estructurado que facilite el fortalecimiento técnico requerido para las

actividades señaladas. Lo anterior es particularmente importante si se tiene en cuenta que los profesionales del área son de reciente ingreso a la institución o a la Dirección de estudios clínicos.

Recomendaciones

Documentar los procedimientos de revisión de estudios clínicos y evidencias generadas, en el marco del sistema documental y de gestión de calidad de la agencia. Se sugiere solicitar el apoyo del Ministerio en lo correspondiente a los criterios técnicos de evaluación recomendados a los comités de ética.

Establecer y documentar las necesidades de capacitación del personal encargado de la revisión y seguimiento de estudios clínicos.

Indicador 5112 - Se encuentra publicada y disponible para todo público una lista/base de datos de todos los ensayos clínicos aprobados/suspendidos/cancelados. La ARN posee un mecanismo que permita obtener información sobre las solicitudes de los ensayos clínicos rechazados, incluyendo el resumen de reporte de evaluación.

Análisis

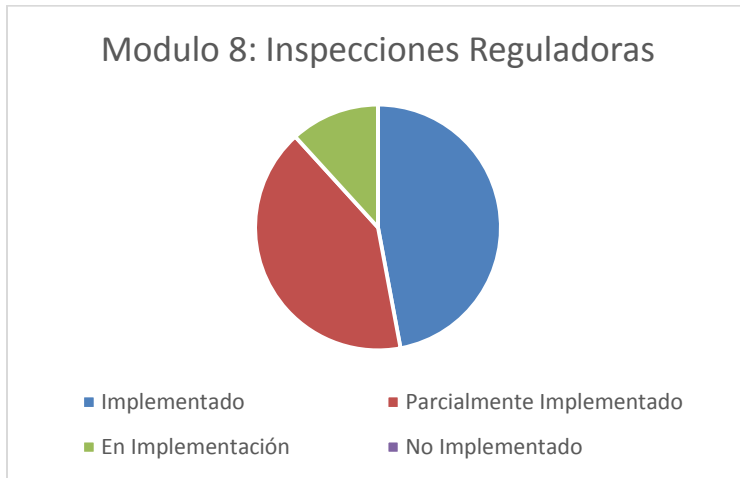
Si bien se encuentra información publicada en la página web sobre estudios aprobados y negados, la misma no facilita las búsquedas por protocolo y año de aprobación, entre otros parámetros. Por otra parte, en los estudios rechazados no fue posible identificar los motivos de rechazo, esto cobra especial importancia y contribuye a facilitar a otras agencias e interesados, la toma de decisiones relacionadas con éstos estudios.

Recomendación

Crear mecanismos de reporte de información pública amigables y visibles para facilitar la consulta de los estudios clínicos en el país, así como la divulgación de conceptos emitidos por la agencia en sus actividades de revisión y seguimiento.

Modulo Inspección y Fiscalización, 47.06 % de implementación

Gráfico de implementación de indicadores



Indicadores no implementados o en implementación

Indicador 5115 - La legislación contempla sanciones adecuadas y proporcionales, multas y procesamiento penal ante la convicción de infracciones a la legislación vigente.

Análisis:

La ley orgánica de salud contempla sanciones por el incumplimiento de la normatividad sanitaria como multas, suspensión del permiso o licencia, suspensión del ejercicio profesional, decomiso y clausura parcial, temporal o definitiva del establecimiento correspondiente, sin embargo, estas sanciones no son proporcionales a la infracción cometida.

Recomendación:

Definir las sanciones adecuadas que sean proporcionales a las infracciones cometidas.

Indicador 5116: Existen directrices para conducir inspecciones pre y post licenciamiento.

Análisis:

Aunque la normatividad es precisa respecto a las inspecciones de certificación (pre licenciamiento) y vigilancia de control posterior (post licenciamiento), las cuales son llevadas a cabo por diferentes áreas de la agencia, se evidenció desarticulación entre ambas instancias.

Recomendación:

Presentar evidencias que demuestren la articulación entre las áreas de Certificaciones, Autorizaciones y Buenas Prácticas Sanitarias y vigilancia y control posterior.

Indicador 5117: El código de BPM nacional está publicado y es consistente con los estándares internacionales vigentes.

Análisis:

Actualmente se encuentra en proyecto la actualización de la normatividad relacionada al cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura a los anexos 4, 6 y 9 del informe 37 de la OMS, así como la adopción de un manual específico para BPM de Productos Biológicos basado en los anexos 3, 4 y 6 del informe 50 de la Serie de Informes Técnicos Nro. 996 y la guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos Herbales de la Organización Mundial de la Salud, sin embargo no se encuentran aprobadas ni en ejecución.

Recomendación:

Aprobar los proyectos de norma relacionados con la actualización de la normatividad de BPM e implementar su ejecución.

Indicador 5121: Está definida la documentación necesaria para establecer, implementar y mantener el SGC (manual de calidad, registros y procedimientos).

Análisis:

Cuentan con plataforma interna en red que permite la consulta de todos los procedimientos y registros asociados a la función reguladora, sin embargo, el listado maestro de documentos no se encuentra actualizado y no es amigable para su consulta.

Recomendación:

Presentar el listado maestro de documentos de ARCSA actualizado y garantizar el fácil acceso para todos los profesionales de la entidad.

Indicador 5122: Las acciones correctivas o preventivas tomadas como resultado de auditorías o de otras no conformidades son implementadas y documentadas y su eficacia es verificada.

Análisis:

Durante el proceso de evaluación se constatan avances significativos en la implementación de un Sistema de Gestión de Calidad basado en la Norma ISO 9001: 2008; sin embargo, al momento de demostrar su implementación y trazabilidad se evidencia que el sistema esta inmaduro y no cuentan con un ciclo de auditoría interna completo por lo que se evidencian acciones correctivas y preventivas en ejecución.

Recomendación:

Dar seguimiento a las recomendaciones de la asesoría externa contratada para la actualización y puesta en marcha del Sistema de Gestión de Calidad, en base a la Norma ISO 9001:2015.

Presentar un ciclo completo de auditoría interna que incluya el seguimiento y efectividad a los planes de acción.

Indicador 5123: Las inspecciones son establecidas conforme al cumplimiento de un programa de monitoreo basado en actividades que son supervisadas (BPM, BPD, BPC, BPL, Farmacias, distribuidoras/droguerías, etc.).

Análisis:

Cuentan con bases legales y procedimientos para la ejecución de inspecciones las cuales son realizadas por personal de las zonales, bajo coordinación del área de vigilancia y control posterior quien desde nivel central programa las visitas de acuerdo al número de establecimientos que se encuentran en cada zona, sin embargo, no hay un acompañamiento o supervisión desde la parte central de ARCSA a estas inspecciones.

Es importante que las áreas zonales sean incluidas activamente en las decisiones tomadas desde la parte central, de tal forma que se sientan parte activa de la entidad.

Recomendación:

Implementar un plan de acompañamiento periódico desde nivel central a las actividades ejecutadas por los zonales.

Diseñar estrategias que permitan la inclusión de los inspectores de nivel zonal en las decisiones que se tomen desde el nivel central de la entidad.

Indicador 5123: Existen procedimientos /herramientas para verificar el cumplimiento con las BPM, BPD, BPC, BPL, Buenas Prácticas de Vigilancia y Buenas Prácticas de dispensación.

Análisis:

Existen las disposiciones legales, procedimientos internos y herramientas para la ejecución de las Buenas Prácticas sanitarias, sin embargo teniendo en cuenta la situación del país referente al número de medicamentos importados Vs medicamentos producidos localmente, cobra gran relevancia la certificación en Buenas Prácticas de Almacenamiento, Transporte y Distribución, la cual se encuentra en implementación y a la fecha se cuenta con un número bajo de establecimientos certificados (cerca del 15%) y no se tiene en cuenta el impacto del cierre o no renovación de permisos de funcionamiento.

Adicionalmente con relación a las inspecciones de farmacias y botiquines, estas se realizan posteriores a la emisión del permiso de funcionamiento y se programan de acuerdo al número de establecimientos de cada zona, sin embargo, no se garantiza que el 100% de los establecimientos cuente con visita de verificación de requisitos de almacenamiento y distribución.

Recomendaciones:

Verificar y dimensionar impacto de no dar cumplimiento a las Buenas Practicas de Almacenamiento y Distribución ya señaladas y estudiar estrategias coherentes basadas en riesgo con el rol de Autoridad para su cumplimiento gradual.

Indicador 5127: Los inspectores son entrenados para áreas específicas (BPM, BPD, BPC, BPL), siguiendo un programa de entrenamiento. Las actividades de entrenamiento son registradas y los registros deban mantenerse actualizados.

Análisis:

Se verificó que los inspectores cuentan con una experiencia importante para el ingreso a ARCSA y se realizan capacitaciones en temas relacionados con las Buenas Practicas Sanitarias, sin embargo previo a la realización de auditorías o inspecciones no se cuenta con un plan de entrenamiento como observadores.

Recomendaciones:

Implementar un plan de entrenamiento y calificación para los inspectores previo a la ejecución de actividades que incluya un proceso de observación, técnicas de auditoria, entre otros.

Indicador 5128: La ARN retiene un archivo de cada inspección incluyendo la información sobre la misión, el informe de inspección, los comentarios de la empresa inspeccionada y la decisión tomada finalmente con la documentación que la avala, y cada exención está documentada.

Análisis

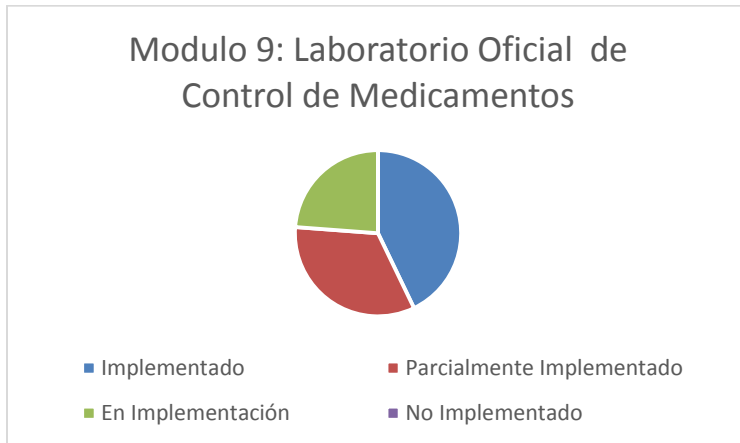
Se verificaron las carpetas electrónicas con las que cuentan las áreas de Certificaciones y vigilancia y control posterior con la información correspondiente a las visitas realizadas, archivo maestro de sitio y controles posteriores a los establecimientos de forma independiente en cada área.

Recomendación:

Unificar el expediente maestro de sitio de fabricación de tal forma que se cuente con todo el historial de los laboratorios farmacéuticos incluyendo visitas de certificación y control posterior.

Modulo Laboratorio Oficial de Control, 42.86 % de implementación

Gráfico de implementación de indicadores



Indicadores no implementados o en implementación

Indicadores en implementación

Indicador 5135 - Las acciones correctivas, preventivas y de mejora definidas para tratar los hallazgos evidenciados como resultado de auditorías (no conformidades u observaciones) o de otras actividades (autocontrol, revisiones por la dirección) son implementadas y documentadas y su eficacia es verificada.

Análisis:

No hay evidencia de seguimiento e implementación de todas las acciones recomendadas en auditorías efectuadas (ISO9001). Se pudo evidenciar que en la mayoría de los casos se hace seguimiento de acciones que pueden ser concretadas por el propio personal del Laboratorio, pero no aquellas que dependen de recursos financieros o del Área de gestión estratégica para su implementación.

Recomendaciones:

- Hacer seguimiento en la implementación de acciones recomendadas en procesos de auditoría (internas y externas), incluyendo el monitoreo de la eficiencia de capacitaciones de personal.

Indicador 5137 - Los resultados indican un rendimiento adecuado en esquemas de evaluación de desempeño, estudios colaborativos y/o comparaciones inter-laboratorios.

Análisis:

El laboratorio oficial de control posee registros de participación en algunos estudios de proeficiencia, y planificación de participación en otros, sin embargo, dicho plan no puede ser implementado por falta de

la asignación de recursos de manera oportuna y en algunos casos para que se facilite la participación del laboratorio en dichos estudios deben presentarse varias cotizaciones, pues este tipo de actividades es tratado como modelo de licitación pública. Es importante destacar que en la mayoría de estudios intercolaborativos a nivel mundial son organizados por instituciones sin fines de lucro (otros laboratorios oficiales de control), con la finalidad de establecer nuevos estándares de referencia y/o medir eficacia de laboratorios, por lo anterior, difícilmente se podrá responder a requisitos de licitaciones públicas para lograr la participación oportuna del laboratorio de referencia del ARCSA.

Recomendaciones:

- Considerar en el presupuesto del ARCSA el componente de actividades de control a nivel nacional e internacional y otras situaciones relacionadas a la calificación de analistas de laboratorio y validación de técnicas de laboratorio.

Indicador 5139 - Se realiza el monitoreo del desarrollo de las competencias adquiridas después de las actividades de entrenamiento.

Análisis:

Si bien pudo verificarse la existencia de procedimientos para determinar necesidades de capacitación y calificación de personal, que incluyen entre otros aspectos la medición de eficacia de los entrenamientos; la implementación de este monitoreo no pudo ser verificada puesto que:

- Existe una revisión de reciente aprobación del mencionado procedimiento, y
- La implementación de algunas necesidades de capacitación dependen directamente de la asignación de recursos financieros que no están asignados/reservados para tal fin.

Recomendaciones:

- Hacer seguimiento en la implementación de acciones recomendadas en procesos de auditoría (internas y externas), incluyendo el monitoreo de la eficiencia de capacitaciones de personal.

Indicador 5143 - Existe un adecuado equipamiento e instrumentos para realizar los ensayos.

Análisis:

Pudo verificarse mediante visita a las instalaciones de laboratorio y la revisión de informes existentes, que el laboratorio opera con equipos calibrados para ejecutar los ensayos de control de calidad, sin embargo, pudo verificarse igualmente que el volumen de muestras manejadas por año es superior a la capacidad instalada y que existen equipos adquiridos que no han sido apropiadamente instalados, y en consecuencia no calificados, así como también existe un listado de equipos los cuales aún no han sido desincorporados.

Recomendaciones:

- Hacer seguimiento en la implementación de acciones recomendadas en procesos de auditoría (internas y externas), y de informes de laboratorio a fin de proceder con la desincorporación de equipos que no están en uso, y la instalación y calificación de equipos adquiridos que por falta de presupuesto no han sido puestos en operatividad.
- Considerar en el presupuesto del ARCSA el componente de instalación, mantenimiento y calibración de equipos de manera oportuna, así como lo relativo a la desincorporación de equipos obsoletos cuando así se amerite.

Indicador 5144 - Existe un Plan Maestro de Validación que incluye la validación de los métodos estandarizados/compendiados y no-estandarizados/no compendiados para asegurar que los métodos han sido apropiadamente implementados y usados. En el caso de la validación de ensayos no-estandarizados existe un procedimiento para la transferencia de la metodología analítica al LOCM.

Análisis:

El laboratorio oficial de control posee un plan maestro de validación, sin embargo, su implementación/seguimiento depende de varios factores:

- El laboratorio de referencia de ARCSA no participa en la revisión o establecimiento de especificaciones analíticas de productos registrados y comercializados en el país, lo cual trae consigo dificultad a la hora de conocer el universo de ensayos a validar puesto que se desconoce de manera anticipada cuales son especificaciones aprobadas en el registro sanitario de los productos comercializados en Ecuador.
- En la actualidad, los ensayos son efectuados por el laboratorio oficial de control son basados en la disponibilidad de reactivos, equipos, entre otros, pero no basado en un listado único de especificaciones/metodologías por principio activo cuando de medicamentos obtenidos por síntesis química se refiere.
- No se prevé en la normativa nacional la transferencia de metodología analítica al laboratorio oficial de control, sin embargo, la normativa exige que el producto deba ser analizado al menos dos veces en un período de 5 años (duración del registro sanitario) y no siempre puede ser efectuado.

Recomendaciones:

- Promover la participación activa del laboratorio oficial de control en la revisión de metodologías y especificaciones propuestas por solicitantes de registro, a fin de:
 - Participar activamente de la vigilancia del producto a lo largo de su ciclo de vida,
 - Verificar que las metodologías presentadas por el productor al momento del registro puedan ser reproducidas cuando se haga el control pos-registro,

- Evitar que para principios activos cuyos métodos estén claramente especificados en farmacopeas oficiales, se aprueba su registro con metodologías propias, que implican que el laboratorio oficial de control deba hacer estudios de adecuación/validación previo a realizar el control pos-registro,
- Participar de la definición de plan/programación conjunto(a) de monitoreo de medicamentos registrados, así como también retroalimentar basado en resultados, la revisión del perfil de riesgo de los medicamentos registrados en el país.
- Contemplar todo lo anterior en la definición del plan maestro de validación.

Indicadores considerados parcialmente implementados:

Indicador 5131 - Existen lineamientos establecidos para el cumplimiento de Buenas Prácticas de Laboratorio en el LOCM.

Indicador 5136 - Existe un sistema documentado de auditorías internas y externas.

Indicador 5138 - Las descripciones de cargo están establecidas para directivos, técnicos, y personal involucrado en los ensayos, y/o calibraciones, validaciones y verificaciones.

Indicador 5141 - Existe un número de analistas adecuado para implementar el plan de trabajo.

Indicador 5142 - Existe un espacio de trabajo, ambiente y almacenamiento adecuados para las actividades del laboratorio.

Indicador 5146 - Se lleva a cabo el seguimiento y análisis de rutina de la tendencia de los resultados del laboratorio y la comparación de los resultados obtenidos con los del fabricante.

Indicador 5151 - Existe una lista /base de datos de todos los productos ensayados y los ensayos de control de calidad aplicables a cada uno de los productos.

Análisis:

Para los indicadores antes mencionados se presenta un único análisis y grupo de recomendaciones puesto que basado en la evidencia verificada, y visita efectuada a las instalaciones de laboratorio se considera que dichos indicadores están íntimamente relacionados y deben ser tratados de manera transversal.

El Laboratorio Oficial de Control en Ecuador, denominado, laboratorio de referencia del ARCSA, cuenta con personal de experiencia en el control de calidad de productos de uso humano, en lo que se refiere al análisis físico-químico, microbiológico y biológico. Tanto el manual de calidad, la política de calidad, como los respectivos procedimientos establecen que el laboratorio opera acorde con las Normas ISO 17025, sin embargo, existe evidencia que demuestra que:

- El acondicionamiento de las áreas de laboratorio no responde a las Buenas Prácticas de Laboratorio en todos los casos, especialmente, en lo que a flujos de materiales, personal e insumos se refiere, así como también, a la falta de apropiada distribución y acondicionamiento de áreas requeridas, instalación y desincorporación de equipos de manera oportuna.
- Si bien se ha solicitado el apoyo del ente acreditador nacional (SAE) para ampliar su alcance de acreditación a los medicamentos, la acreditación del laboratorio en normas ISO 17025 no ha podido ser concretada, por lo cual no puede considerarse que normas de buenas prácticas de laboratorio para el control de medicamentos de uso humano esté implementado.
- No se pudo evidenciar la implementación de los cambios efectuados en procedimiento para verificar las necesidades de capacitación y calificación de personal, puesto que dichos cambios fueron efectuados una semana previa a la visita. Dicho procedimiento es el que establece como medir la eficacia de los entrenamientos.
- Existe evidencia de que la capacidad de análisis/equipos/personal de laboratorio no es suficiente para responder a lo establecido en la normativa nacional en cuanto al control de productos registrados (al menos dos veces en el período de vigencia del registro) y al control que debe efectuarse como parte de respuestas ante otras situaciones (control pos-comercialización, denuncias, investigaciones por desviaciones periódicas, entre otros).
- Si bien existe un informe de capacidad instalada, pudo evidenciarse, con ejemplos, que el número de solicitudes procesadas es superior a la capacidad instalada.
- La inversión en entrenamiento específico de personal de laboratorio requiere de tiempos prolongados, y recursos financieros asignados; en la actualidad, pudo evidenciarse que la mayoría del personal del laboratorio oficial de control es de libre remoción, ello implica, una posible pérdida potencial para el ARCSA del recurso humano capaz de llevar a cabo esta función de regulación.
- En cuanto al análisis de tendencia de resultados, si bien el laboratorio de referencia de ARCSA efectúa un número importante de análisis anual, dicho laboratorio no participa en la revisión o establecimiento de especificaciones analíticas de productos registrados y comercializados en el país, lo cual trae consigo dificultad a la hora de hacer este tipo de comparaciones, o incluso a la hora de mantener bases de datos de especificaciones aprobadas versus resultados obtenidos por el laboratorio. Por otra parte, no pudo constatarse que exista una retroalimentación del laboratorio oficial de control con el área de registro cuando se observan tendencias distintas a las esperadas en un producto registrado, para todos los tipos de medicamentos evaluados, esto es una práctica que debe implementarse para promover las acciones de fiscalización correspondientes, ejemplo: la verificación de notificaciones/aprobaciones de cambios al registro del producto.
- Si bien existe una base de datos de los productos ensayados, el establecimiento de los ensayos que siempre son efectuados a cada tipo de medicamento evaluado (por ingrediente farmacéutico activo) no pudo ser evidenciado, con excepción de los ensayos efectuados a las vacunas evaluadas por el laboratorio de control biológico, los cuales si están incluidos por cada tipo de vacuna en un procedimiento.

- En la actualidad, los ensayos son efectuados en base a disponibilidad de reactivos, equipos, entre otros, pero no basado en un listado único de especificaciones/metodologías por principio activo cuando de medicamentos obtenidos por síntesis química se refiere.

Recomendaciones:

- Definir un plan para el desarrollo de un laboratorio oficial de control, acorde a las necesidades y normativas nacionales sobre el control de calidad, por tipo de medicamento se refiere y a las recomendaciones de buenas prácticas de laboratorio internacionales. Considerar que si dicho plan va a ser ejecutado en las instalaciones actuales del laboratorio de referencia del ARCSA su implementación representa muchos desafíos por las características propias del edificio actual (Edificio histórico, con limitaciones de remodelación, demolición, espacio, distribución y flujos).
- Promover el intercambio con otras autoridades reguladoras nacionales las cuales, con situaciones similares podrían aportar al desarrollo de una propuesta, basado en limitaciones y conocimiento del contexto del mercado a evaluar.
- Promover la participación activa del laboratorio oficial de control en la revisión de metodologías y especificaciones propuestas por solicitantes de registro, a fin de:
 - Participar activamente de la vigilancia del producto a lo largo de su ciclo de vida,
 - Verificar que las metodologías presentadas por el productor al momento del registro puedan ser reproducidas cuando se haga el control pos-registro,
 - Evitar que para principios activos cuyos métodos estén claramente especificados en farmacopeas oficiales, se aprueba su registro con metodologías propias, que implican que el laboratorio oficial de control deba hacer estudios de adecuación/validación previo a realizar el control pos-registro,
 - Participar de la definición de plan/programación conjunto(a) de monitoreo de medicamentos registrados, así como también retroalimentar basado en resultados, la revisión del perfil de riesgo de los medicamentos registrados en el país.
- Evaluar el impacto de la implementación de la nueva estructura operativa, en donde el laboratorio oficial de control dependerá directamente de la Dirección General de ARCSA.
- Monitorear y documentar las acciones de articulación del laboratorio oficial de control con otros actores de la regulación nacional.
- Continuar el monitoreo e implementación de informe de gestión, iniciado en marzo de 2017.
- Mejorar la estabilidad del personal capacitado del laboratorio oficial de control.

Recomendaciones Generales del módulo:

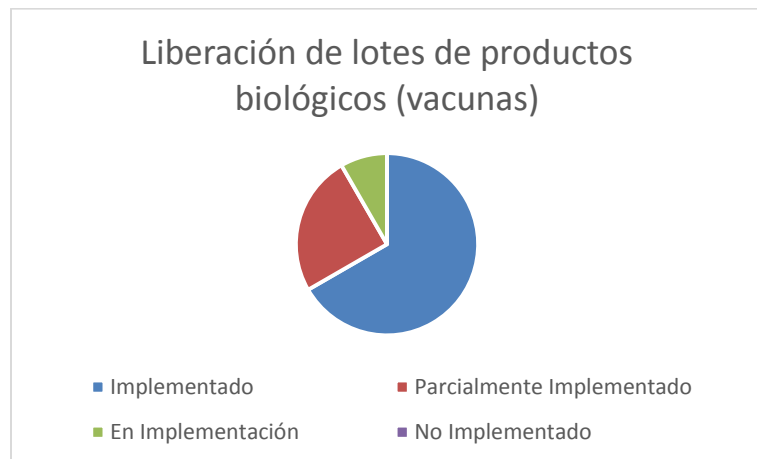
En la actualidad, existen limitaciones en esta función regulatoria, relacionadas principalmente con: a) la falta de asignación de recursos financieros; b) la no participación del laboratorio en la etapa de registro sanitario, tanto para garantizar la disponibilidad de metodologías farmacopeicas, como para prever una programación adecuada de control pos-comercialización; c) el manejo de necesidades del laboratorio es efectuado como cualquier otro proceso administrativo público (presentación de varias ofertas de proveedores de servicios) lo cual no siempre se ajusta al tipo de actividades (participación de estudios

inter-colaborativos); y d) existen procesos aún no concretados y falta de resultados para demostrar su implementación.

La infraestructura del laboratorio es limitada. Promover la certificación del laboratorio oficial de control en dichas instalaciones, por su naturaleza propia (edificio histórico) implica muchos desafíos. El país deberá estimar si efectivamente se prevé para fortalecer esta función regulatoria en dichas instalaciones o si por el contrario, esto puede ser fortalecido en otra edificación/instalaciones.

Modulo Liberación de lotes, 66.67 % de implementación

Gráfico de implementación de indicadores



Indicadores en implementación

Indicador 5158 - Política de ensayo de vacunas y frecuencia con que se realiza.

Análisis:

Existe una política de ensayos, y frecuencia definidos para vacunas usadas a nivel nacional, así como registros de reuniones sostenidas con el programa ampliado de inmunización y comunicaciones con industria farmacéutica acerca de la implementación de dicha política.

A la fecha, la evidencia revisada indica que esta política sólo ha podido ser implementada de manera reciente a vacunas empleadas en medicina pública (programa ampliado de inmunizaciones) y no así para vacunas empleadas en medicina privada.

Es importante resaltar que todas las vacunas empleadas a nivel nacional son importadas y que si bien el país ha definido en su regulación establecer controles de calidad como parte de su liberación de lote, esta no es una práctica empleada en la actualidad a nivel internacional cuando se trata de países no productores, puesto que representa desafíos importantes para poder garantizar que los resultados de los ensayos son confiables.

La mayoría de ensayos que evalúan características relevantes de vacunas son de origen biológico, o requieren de transferencia de metodologías propias de los fabricantes que desarrollan estos productos. La transferencia de metodologías analíticas no está definida en la reglamentación nacional. En un país sin producción nacional, el desarrollo e implementación de dichos métodos depende en parte del número de análisis que puedan ser efectuados de manera recurrente/repetitivo a lo largo de un año por cada tipo de vacuna y la disponibilidad de los estándares correspondientes y personal capacitado.

Por último, es necesario tomar en consideración que efectuar control de calidad con las limitantes antes mencionadas, previo o en paralelo a la función de liberación de lotes, ello implica retraso en el acceso oportuno a productos empleados a nivel nacional. En el caso de algunas vacunas los ensayos relevantes de control pueden requerir más de tres meses.

Recomendaciones:

- Siendo un país no productor de vacunas, evaluar la factibilidad de recurrir a otro tipo de medidas/estrategias para garantizar el monitoreo de la calidad de las vacunas importadas empleadas a nivel nacional, cuando se requiera dicha verificación, por ejemplo ante casos de desviaciones de calidad reportados por los usuarios y no como parte del proceso de liberación de lote.
- Utilizar la experiencia del personal en el análisis crítico de procedimientos de fabricación y control de este tipo de medicamentos en etapa de registro de vacunas a comercializarse a nivel nacional.
- Promover el intercambio con otras autoridades reguladoras nacionales las cuales, con situaciones similares podrían aportar al desarrollo de una propuesta, basado en limitaciones y conocimiento del contexto del mercado a evaluar.

Indicadores considerados parcialmente implementados:

Indicador 5161 - Hay un Plan de capacitación del personal desarrollado e implementado.

Análisis:

Si bien pudo verificarse la existencia de un plan de capacitación, procedimientos para determinar necesidades de capacitación y calificación de personal, que incluyen entre otros aspectos la medición de eficacia de los entrenamientos; la implementación de este plan no pudo ser verificada.

La implementación de algunas necesidades de capacitación depende directamente de la asignación de recursos financieros que no están asignados/reservados para tal fin.

Recomendaciones:

- Hacer seguimiento en la implementación de acciones recomendadas en procesos de auditoría (interna y externa), incluyendo las actividades de capacitación específica del personal.

Indicador 5162 - Existen Procedimientos Operativos Estándar desarrollados y usados para la revisión del protocolo resumido de lote.**Análisis:**

Si bien pudo verificarse que existe procedimiento operativo estándar elaborado e implementado para la revisión de protocolos resumen de producción y control, en la actualidad para vacunas registradas a nivel nacional, no se verifica en la etapa de registro que el formato de protocolo resumen de fabricación y control se corresponde con los elementos mínimos internacionales, y esto ha ocasionado retrasos durante su revisión cuando se lleva a cabo el proceso de liberación de lote.

En la actualidad, los registros de verificación de los protocolos resumen de fabricación y control reflejan que muchas veces la información recibida no está completa, sin embargo, esto no ha tenido ningún impacto puesto que los lotes han sido igualmente liberados. No se espera que esta revisión se convierta en un proceso de verificación (check list), sino que agregue valor a las funciones de fiscalización y control, retroalimentando a otras áreas relevantes del sistema regulatorio.

El procedimiento aplicado para el proceso de liberación de lote es de 30 días hábiles. Es importante resaltar que existen formas de alcanzar una reducción de dichos tiempos, sin desmejorar la calidad del análisis de información efectuado.

Recomendaciones:

- Participar activamente en la etapa de registro sanitario, a fin de verificar el modelo de protocolo resumen de fabricación y control propuesto por los solicitantes de registro previo a la comercialización de las vacunas, esto con miras a:
 - Evitar reprocesamientos durante la revisión de dichos protocolos en la etapa de liberación de lotes de vacunas importadas,
 - Elaborar formatos específicos por cada vacuna, de cada titular de registro que sirvan como base de la revisión de los protocolos resumen de fabricación y control aprobados durante el registro y recibidos como parte de los procesos de importación,
 - Retroalimentar al área de registro de cambios observados en los protocolos resumen de fabricación y control que están siendo empleados, respecto de los aprobados en la etapa del registro sanitario,
 - Evitar que haya formularios de verificación de protocolos resumen que indiquen en sus componentes que dicha información no estaba presente, sin ser este hallazgo relevante para el proceso de liberación.

- Familiarizar al personal a cargo con modelos internacionales existentes de protocolos resumen de fabricación y control para vacunas y hemoderivados, así como con las diferencias internacionales de liberación de lotes enmarcadas en los procesos de precalificación de la OMS, o de productos elaborados en Europa sujetos al procedimiento centralizado de registro de la EMA, en donde no siempre el certificado de liberación será emitido por la autoridad reguladora del país de origen.

Indicador 5165 - Existen análisis de la consistencia de lotes.

Análisis:

Basado en la verificación de información efectuada, existen limitaciones para poder cumplir con la implementación completa de este indicador, esto se debe principalmente a que el número de lotes de vacunas, elaboradas por cada fabricante, recibidas a nivel nacional, es mínimo, y se requerirán muchos años para establecer bases de datos que reflejen un número representativo de resultados que indiquen que cada una de estas vacunas es fabricada de manera consistente.

Recomendaciones:

- Siendo un país no productor de vacunas, evaluar la factibilidad de recurrir a otro tipo de medidas/estrategias para garantizar el monitoreo de la consistencia de fabricación, que no se base únicamente en establecer bases de datos y tendencias de lotes recibidos.
- Contemplar la posibilidad de evaluar la consistencia de fabricación acorde con algunas de las sugerencias establecidas en la guía de la OMS para efectuar el proceso de liberación de lote de vacunas. Dichas recomendaciones se encuentran en el siguiente enlace, en la sección “conducting lot release”: http://www.who.int/biologicals/TRS_978_Annex_2.pdf?ua=1.
- Promover el intercambio con otras autoridades reguladoras nacionales las cuales, con situaciones similares podrían aportar al desarrollo de una propuesta, basado en limitaciones y conocimiento del contexto del mercado a evaluar.

|

5.- Conclusión General

El ejercicio de preevaluación de la ARN del Ecuador, ARCSA, indicó una proporción de implementación de **58 %** (42% -72 %), de los indicadores de la herramienta estandarizada resumida (Medicamentos + Vacunas), en base a las evidencias presentadas y los medios de verificación utilizados.

Es necesario que la ARN concrete la revisión de las recomendaciones del informe, buscando las estrategias y acciones correctivas pertinentes para alcanzar al 100% de implementación, utilizando un plan de desarrollo institucional (PDI) para orientar los grupos de trabajo y facilitar a la alta dirección el monitoreo y evaluación apropiados del proceso de implementación y/o acciones correctivas acordados.

6.- Plan de Desarrollo Institucional

Se recomienda la elaboración de un plan de desarrollo institucional (PDI) en base a las recomendaciones antes mencionadas para cada uno de los indicadores considerados como no implementados, en implementación o parcialmente implementados.

El PDI debe contener las acciones a realizar, los responsables, medios a ser empleados para verificar el cumplimiento de las acciones a ser efectuadas, y el plazo definido para alcanzar su cumplimiento en un lapso no superior a 12 meses.

Octubre de 2017