

T 62-04



**UNIVERSIDAD DE LA HABANA INSTITUTO DE
FARMACIA Y ALIMENTOS**

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS
MEDICAMENTOS**

**“Buenas Prácticas Regulatorias. Un Nuevo Enfoque en
el Aseguramiento de la Calidad del Sistema Regulator
de Medicamentos”**

**Autora: M. Sc. Celeste Aurora Sánchez González
Tutora: Dra. Mirtha Castiñeira Díaz**



Tesis para Optar por el Grado Científico de Doctor en Ciencias Farmacéuticas

2003

Dedicatoria y Agradecimientos

Dedicatoria

*A mis padres, a quienes debo la vida y mucho;
A mi hija y a mi nieto, por ser de mis principales motivos de alegría;
A mi profesión y al CECMED-*

Agradecimientos

*A mi tutora, por el estímulo;
A mis colegas, por el apoyo;
A la Revolución, por posibilitar mi desarrollo.*



Resumen

Se realizó una revisión de la situación internacional y nacional sobre la regulación de medicamentos en el contexto del aseguramiento de calidad farmacéutico, destacando su papel. Fueron revisados los elementos conceptuales de su composición, su interrelación y alcance así como los resultados fundamentales que de ella se esperan. Se actualizaron las fuentes de información sobre la regulación de medicamentos y de las agencias reguladoras.

Fue caracterizada por primera vez la evolución de las estructuras de la reglamentación farmacéutica en función del entorno farmacéutico nacional mediante los eventos e instituciones fundamentales en la industria farmacéutica, de la distribución mayorista y minorista y de la importación y exportación de medicamentos, entre otros, hasta la situación actual; la transformación de la regulación de medicamentos conjuntamente con las organizaciones a su cargo y se relacionaron los hitos al respecto. Fue objeto de análisis específico la Autoridad Reguladora de Medicamentos nacional y su función básica de Registro, mostrando insuficiencias, logros y particularidades, con enfoque cualitativo.

Fue evaluada la efectividad de la reglamentación farmacéutica cubana y el registro de medicamentos con una novedosa metodología mediante la aplicación de guías de indicadores existentes y de otras fueron creadas al efecto. Se identificaron fortalezas y debilidades y se obtuvo el primer perfil cuantitativo de las diferentes funciones en el país.

Fue estudiado el concepto y experiencias actuales con las Buenas Prácticas Reguladoras para Fabricantes y Autoridades, las normativas vigentes para el adecuado desempeño de éstas últimas y la ausencia de compatibilidad con los indicadores con los cuales son evaluadas, diagnosticándose la necesidad de disponer de una herramienta que los integrara y conciliara para su aplicación en un contexto determinado. Se diseñó y desarrolló una guía de Buenas Prácticas Reguladoras para la efectiva regulación de medicamentos como nueva herramienta de aseguramiento de calidad en la regulación de medicamentos, compatible con las normas e indicadores. Se aplicó a la realidad nacional y se dotó de los aspectos específicos para posibilitar su implementación en el país. Fue demostrada su universalidad, valor, vigencia y reconocimiento por la Organización Mundial de la Salud, y su capacidad para brindar soluciones a las insuficiencias planteadas tanto interna como externamente.

INDICE

No.	Materia	Pág.
	Introducción	i
	Siglarío	v
Capítulo 1	Revisión Bibliográfica	
1.	Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos	1
1.1.	Aseguramiento de Calidad Farmacéutica	1
1.1.1.	Elementos de un Sistema de Aseguramiento de Calidad Farmacéutica	1
1.1.2.	Estructura de un Sistema de Aseguramiento de Calidad Farmacéutica	2
1.2.	Regulación de Medicamentos	3
1.2.1.	Políticas Nacionales de Medicamentos	3
1.2.2.	Campos de Control	5
a)	Registro de Medicamentos	6
1.2.3.	Esferas de la Política Reguladora de Medicamentos	6
1.3.	Evaluación de la Efectividad del Sistema Regulador de Medicamentos	7
1.3.1.	Justificación de la Evaluación del Desempeño de la Regulación de Medicamentos	7
1.3.2.	Antecedentes de la Evaluación con Indicadores	10
1.3.3.	Caracterización de Indicadores de Efectividad de la Regulación de Medicamentos	11
a)	Indicadores de la “Evaluación Rápida del Manejo de Productos Farmacéuticos: Un enfoque a Base de Indicadores”	11
b)	Indicadores de la “2. Edición de los Indicadores para el Monitoreo de las Políticas Nacionales de Medicamentos”	12
c)	Indicadores de “Regulación Efectiva de Medicamentos: qué pueden hacer los países?”	13
d)	Indicadores de “Reglamentación de vacunas: desarrollo de los organismos actuales de reglamentación farmacéutica”	13
e)	Indicadores de “Herramientas de recolección de datos para revisión de las funciones reguladoras de vacunas nacionales. Según Reunión de Expertos de Regulación de Medicamentos y Vacunas. 12,13/12/2001”	14
f)	Indicadores del “Estudio Multipaíses sobre Regulación Efectiva de Medicamentos”	14
g)	“Herramientas de Evaluación para la Revisión de las Funciones Reguladoras.”	15
h)	Otros Lineamientos Relevantes	15
h.1)	“Autorización de Comercialización de Productos Farmacéuticos con Especial Referencia a los Productos Multiorigen (Genéricos)”	15
h.2)	“Como Implementar el Registro de Medicamentos Asistido por Computación. Guía Práctica para la ARM.” Lista de Requerimientos Mínimos	16
1.4.	Buenas Prácticas Reguladoras	17

No.	Materia	Pág.
1.4.1.	Justificación y Antecedentes	17
1.4.2.	BPR en Función de la Regulación de Medicamentos	18
a)	OMS	18
b)	Unión Europea	19
c)	Forum Regulador Pan-Europeo en productos Farmacéuticos	19
d)	Francia	20
e)	Cuba	20
Capítulo 2 Materiales y Métodos		21
2.1.	Métodos de Recogida de la Información	21
2.2.	Métodos para el Procesamiento de la Información	21
2.3.	Métodos para elaborar juicios para conclusiones y recomendaciones	22
2.4.	Organización de la Investigación	22
2.5.	Secuencias metodológicas	23
2.5.1.	Caracterización de la Evolución y Estado Actual de la Regulación de Medicamentos en Cuba	23
2.5.2.	Evaluación de la Efectividad Mediante el Empleo de Indicadores	24
a)	Evaluación del Sistema de Regulación de Medicamentos	25
b)	Evaluación del Registro de Medicamentos	25
2.5.3.	Diseño y Desarrollo de las BPR	26
a)	Aplicación a Cuba	26
Capítulo 3 Resultados y Discusión		31
3.1.	Caracterización del Estado del Arte	31
3.2.	Evolución del Entorno Farmacéutico Nacional	31
3.2.1.	Evolución de la Industria Farmacéutica	32
a)	Industria Farmacéutica Convencional	32
b)	Industria Biotecnológica y de la Alta Tecnología	33
3.2.2.	Evolución de la Red de Distribución Mayorista y Minorista de Medicamentos	33
3.2.3.	Evolución de la Importación y Exportación de Medicamentos	34
3.2.4.	Evolución de la Propaganda e Información sobre Medicamentos	35
3.2.5.	Evolución de los Precios	36
3.2.6.	Redes de Apoyo de la Investigación de Medicamentos	37
3.3.	Caracterización de la Reglamentación y la Regulación de Medicamentos	38
3.3.1.	Antecedentes de la Organización para el Control de Medicamentos en Cuba	38
a)	Registro de Medicamentos	38
b)	Inspecciones	38
c)	Control Analítico Externo	39
d)	Estándares de Calidad	39
e)	ARM	39
f)	Vigilancia de Reacciones Adversas de Medicamentos	39
g)	Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Inmunización	40
3.3.2.	Historia de la Base Legal y Reguladora	40
a)	Política Nacional de Medicamentos	43
3.3.3.	Situación Actual de la Regulación de Medicamentos en Cuba.	43

Perfil	No.	Materia	Pág.
	a)	Entorno Farmacéutico Actual	44
	a.1)	Regulados y su subordinación	45
	a.2)	Reguladores	45
	b)	Otras Instituciones	46
	3.3.4.	Caracterización del CECMED	48
	a)	Misión	48
	b)	Campos de Control	48
	c)	Estructura	48
	d)	Funciones	49
	e)	Recursos Humanos y Financieros.	49
	f)	Servicios	50
	g)	Cuotas	50
	h)	Desempeño	51
	h.1)	Liberación de Lotes	51
	h.2)	Inspecciones de Buenas Prácticas	52
	h.3)	Autorizaciones de Ensayos Clínicos	52
	h.4)	Comprobaciones de Laboratorio	53
	h.5)	Automatización	53
	h.6)	Control Post-Comercialización	53
	i)	Armonización.	54
	3.3.5.	Caracterización del Registro de Medicamentos	55
	a)	Autoridad y Procesos	55
	b)	Autorizaciones de Comercialización temporal	56
	c)	Procedimientos de apelación	56
	d)	Organización	56
	e)	Sistema de Aseguramiento de Calidad	57
	f)	Uso del Esquema	57
	g)	Uso de Comisiones Asesoras y Expertos Externos	57
	h)	Carriles Diferenciados para el Procedimiento Administrativo	58
	i)	Publicación de las Decisiones del Registro	58
	j)	Plazos y Número de Ciclos para el Registro	58
	k)	Implementación	58
	k.1)	Evaluación de Recepción	58
	k.2)	Carga de Trabajo	59
	k.3)	Evaluaciones Concluidas	59
	k.4)	Tiempo y Número de Ciclos que demora el Proceso	60
	3.4.	Resultados de la Evaluación con Indicadores	61
	3.4.1.	Resultados de la Evaluación del sistema de Regulación de Medicamentos	61
	a)	Resultados de la aplicación de los indicadores de la “Evaluación Rápida del Manejo de Productos farmacéuticos: Un enfoque a Base de Indicadores”	61

No.	Materia	Pág.
b)	Resultados de la aplicación de la “Segunda Edición de los Indicadores para el Monitoreo de las Políticas Nacionales de Medicamentos”	62
c)	Resultados de “Regulación Efectiva de Medicamentos: qué pueden hacer los países?”	62
d)	Reglamentación de vacunas: desarrollo de los actuales ORF Resultados de “Herramientas para la recolección de datos para la	63
e)	revisión de las funciones reguladoras de vacunas nacionales. Revisión de Diciembre del 2001”	64
f)	Resultados del “Estudio Multipaíses sobre Regulación Efectiva de Medicamentos” Resultado de Indicadores de “Autorización de Comercialización de	65
g)	Productos farmacéuticos con Especial Referencia a los Productos Multiorigen (Genéricos)”	67
h)	Resumen de la Evaluación de la Regulación de Medicamentos en Cuba	67
3.4.2	Resultados de la Evaluación del Registro de Medicamentos	69
	Resultados de la aplicación de los indicadores de la “2. Edición de los Indicadores para el Monitoreo de las Políticas Nacionales de Medicamentos”	69
a)	los Indicadores para el Monitoreo de las Políticas Nacionales de Medicamentos”	69
b)	Resultados de “Regulación Efectiva de Medicamentos: qué pueden hacer los países?”	69
c)	Resultados de Reglamentación de vacunas: desarrollo de los organismos actuales de reglamentación farmacéutica	70
d)	Resultados de “Herramientas para la recolección de datos para la revisión de las funciones reguladoras de vacunas nacionales. Revisión 2.03, Diciembre del 2001”	70
e)	Resultados de “Estudio Multipaíses sobre Regulación Efectiva de Medicamentos” Resultados de los indicadores diseñados a partir de los	71
f)	“Requerimientos mínimos de una ARM para implementar el Registro asistido por computadora”	72
g)	Resultados indicadores diseñados a partir de “Autorización de Comercialización de Productos farmacéuticos con Especial Referencia a los Productos Multiorigen ”	72
h)	Resumen de la Evaluación del Registro de Medicamentos	73
3.4.	Resultados de Buenas Prácticas Reguladoras	75
3.4.1.	Estado del Arte	75
3.4.2.	Diagnóstico	76
3.4.3.	Diseño y Desarrollo de las Buenas Prácticas Reguladoras	77
a)	Enfoque y alcance	77
b)	Contenido	77
c)	Formato	78
3.4.4.	Particularidades de su Aplicación en Cuba	79
3.4.5.	Discusión del Contenido de las BPRC	80
a)	Glosario	81

No.	Materia	Pág.
b)	Reglamentación y sistema de regulación de medicamentos incluyendo vacunas	81
c)	Transparencia	82
d)	Personal	83
e)	Selección y uso de expertos y comités de expertos	83
f)	Instalaciones y equipamiento	83
g)	Registro Sanitario	84
h)	Inspecciones de Buenas Prácticas	84
i)	Ensayos de Laboratorio	85
j)	Evaluación clínica de seguridad y eficacia	86
k)	Liberación de Lotes de vacunas y productos biológicos	86
l)	Vigilancia post-comercialización	86
m)	Participación en el "Esquema"	87
n)	Documentación	87
3.4.6	Circulación del Anteproyecto de Regulación de BPRC	88
3.4.7.	Validación	89
a)	Validación Prospectiva de las BPRC	89
b)	Validación Retrospectiva de las BPRC	90
c)	Aval de Funcionarios de la OMS	99
	Conclusiones	
	Recomendaciones	
	Bibliografía	
	Anexos	

Introducción

El desarrollo de la reglamentación farmacéutica y la efectividad con la que se implemente son factores decisivos para el exitoso desempeño de la política farmacéutica del país en beneficio de la población, la que tendrá acceso en consecuencia a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, de forma oportuna, en las cantidades necesarias y con la información necesaria para su uso racional. Todo ello es posible gracias a la voluntad política de nuestro gobierno por una parte, y por otra, a la existencia de un sistema regulador de medicamentos que respondiendo a estos intereses se encuentra en continuo perfeccionamiento y que es operado por la autoridad reguladora de medicamentos (ARM) en Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

Tanto la reglamentación como el sistema regulador de medicamentos y la ARM nacional son parte de un sistema de aseguramiento de calidad farmacéutica que respalda los medicamentos y que hace posible que cumplan las expectativas sanitarias a las que se destinan. Los criterios bajo los cuales se diseñan deben satisfacer pautas generales ya descritas o recomendadas, y elementos particulares asociados a las características de la sociedad, su organización, forma de gobierno y al desarrollo y evolución de los actores del entorno farmacéutico relacionados con la investigación, fabricación, suministro, distribución, importación, exportación y control de medicamentos.

No existe hasta la fecha a nivel mundial un único documento contentivo de las prácticas que debe seguir una ARM en cuanto al alcance de la regulación de medicamentos y los esenciales mínimos que debe cumplir en sus funciones de reglamentación, de control y en su manera de trabajar internamente. Los sistemas de gestión de calidad del tipo de la Organización Internacional de Normalización (ISO) son totalmente aplicables a las ARM y constituyen un elemento básico en la dirección de calidad para estas autoridades, por brindar un apropiada infraestructura mediante una estructura organizacional, procedimientos, procesos y recursos. No obstante, debe tomarse en cuenta que solos no son suficientes, ya que resulta indispensable el aseguramiento de la calidad, de esta clase de servicios, el conjunto de prácticas o acciones sistemáticas que garanticen y brinden la confianza de que los mismos servicio satisfarán los requerimientos de calidad. La forma específica con la que debe conducirse la regulación y su respaldo normativo fundamental se encuentran dispersos en diversos lineamientos, que no están en correspondencia con los

Introducción

se encuentran dispersos en diversos lineamientos, que no están en correspondencia con los indicadores de evaluación que cada vez más se aplican para medir la efectividad de su desempeño y contribuir a su mejoramiento. La adaptación de las normativas al contexto nacional, debe realizarse por expertos, no es posible extrapolar los lineamientos a diferentes realidades ya que deben responder armónicamente al contexto particular, fruto de un desarrollo histórico, un nivel alcanzado, cultura, gobierno y estructuras legales, entre otros factores.

En Cuba, donde se han logrado elevados indicadores sanitarios característicos de países industrializados, con alto nivel de investigación y desarrollo, amplia producción, con grandes logros en el control de medicamentos, no existe un documento escrito que recoja la evolución y estado actual de su reglamentación y control, no se realiza la evaluación sistemática de su comportamiento con la aplicación de técnicas científicas, ni se encuentran disponibles lineamientos en los que se establezca lo que debe regularse y bajo qué principios.

Tomando en cuenta la prioridad concedida al sector biofarmacéutico en la sociedad y la economía cubana, el inicio de la precalificación de productos nacionales por la Organización Mundial de la Salud (OMS); el hecho de que la regulación de medicamentos se encuentra en una fase superior y que en consecuencia con la misma se requiere de métodos de trabajo novedosos y más completos que permitan su desarrollo sostenido y efectividad, nos hemos propuesto, a través de la presente tesis de doctorado, realizar una investigación para profundizar en las concepciones teóricas y las tendencias actuales en el aseguramiento de calidad de los medicamentos y abordar con métodos científicos la búsqueda de posibilidades para mejorarlo, como una contribución de carácter universal.

En la misma hemos planteado como Hipótesis que:

Las Buenas Prácticas Reguladoras, diseñadas en correspondencia con los conceptos básicos de la OMS y las tendencias internacionales más actualizadas y vigentes, respaldan la efectiva regulación de medicamentos.

Objetivo General:

Diseñar y desarrollar una nueva herramienta metodológica en el marco del aseguramiento de calidad farmacéutica sobre las prácticas adecuadas en la efectiva regulación de medicamentos, para su empleo en la reglamentación y el control de productos farmacéuticos, y aplicarla en Cuba.

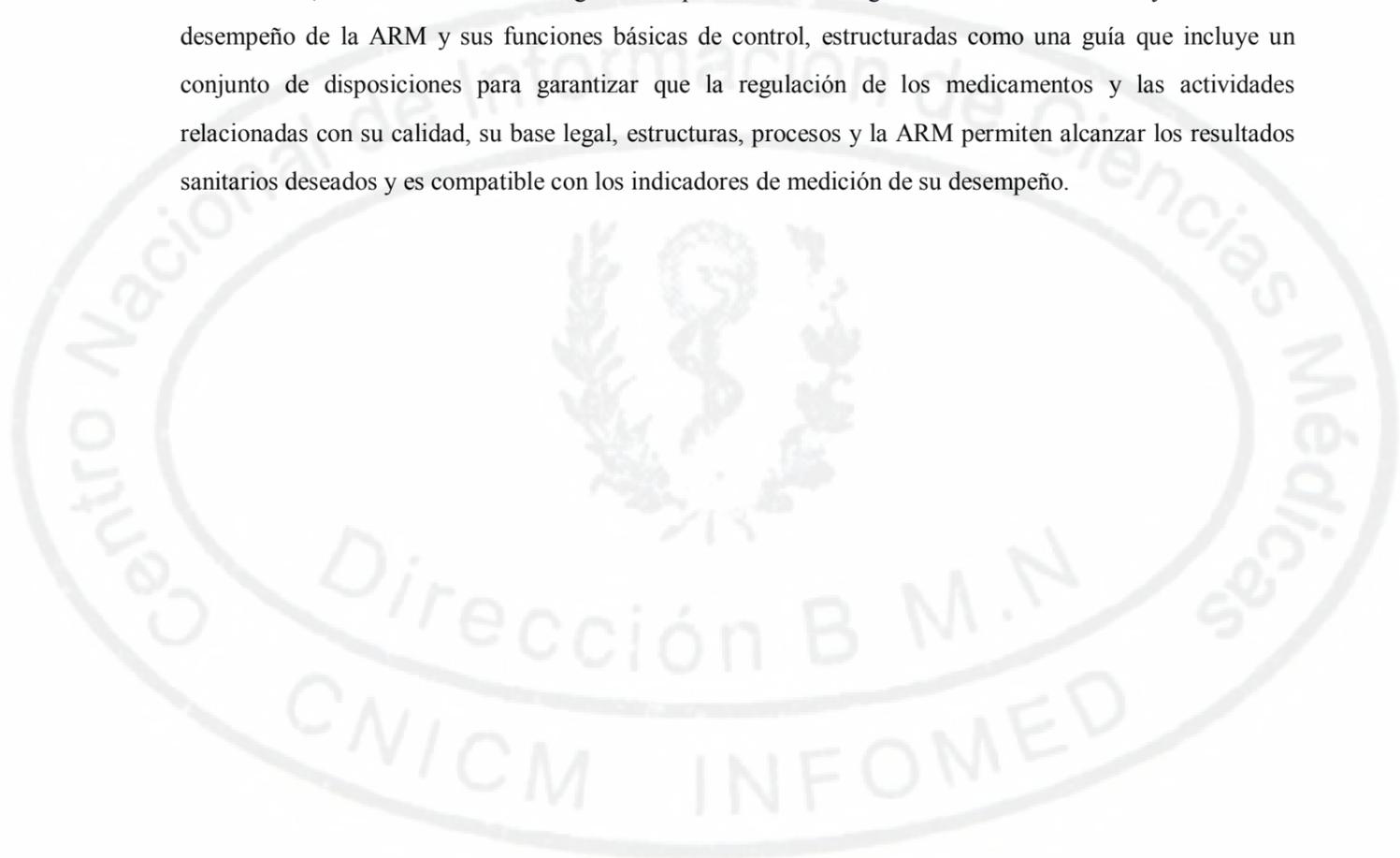
Objetivos Específicos:

1. Realizar una actualización conceptual de las características del estado del arte internacional en la regulación de medicamentos y su papel en el contexto del aseguramiento de calidad farmacéutica, de los criterios para la evaluación de su efectividad mediante el empleo de indicadores y de la necesidad y concepción actual de las Buenas Prácticas Reguladoras.
2. Caracterizar la evolución y estado actual del entorno farmacéutico, la regulación de medicamentos en Cuba, de su ARM y en particular del registro de medicamentos como función básica primordial.
3. Realizar la evaluación del desempeño de la regulación y del registro de medicamentos en Cuba, para identificar fortalezas y debilidades a partir de la aplicación de indicadores.
4. Diseñar una herramienta metodológica que sintetice las prácticas adecuadas para la efectiva regulación de medicamentos vigentes compatible con los indicadores para su evaluación, como un aporte mundial en materia de reglamentación farmacéutica y su aseguramiento de calidad.
5. Aplicar la herramienta metodológica a la realidad nacional confeccionando lineamientos que resuman las bases y metas de la efectiva regulación de medicamentos cubana, incluyendo el accionar del CECMED y que permita dar solución a sus debilidades, las “Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas.”

Su novedad científica puede sintetizarse como sigue.

Novedad Científica:

Diseño y desarrollo de una nueva herramienta metodológica para el aseguramiento de la calidad farmacéutica, las Buenas Prácticas Reguladoras para la efectiva regulación de medicamentos y el adecuado desempeño de la ARM y sus funciones básicas de control, estructuradas como una guía que incluye un conjunto de disposiciones para garantizar que la regulación de los medicamentos y las actividades relacionadas con su calidad, su base legal, estructuras, procesos y la ARM permiten alcanzar los resultados sanitarios deseados y es compatible con los indicadores de medición de su desempeño.



SIGLARIO

SIGLARIO

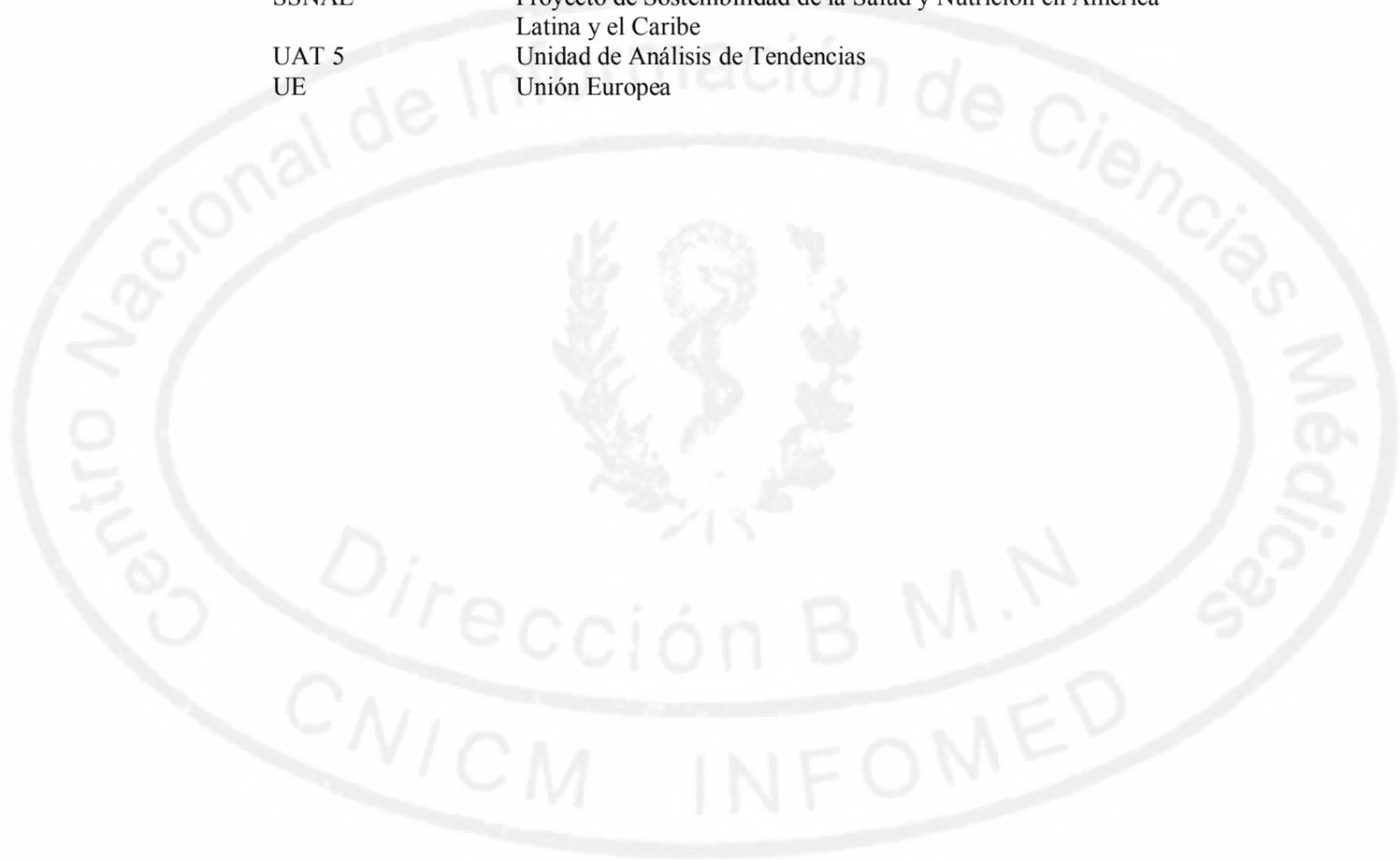
ACT	Autorización de Comercialización Temporal
AFSSAPS	Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Productos para la Salud
APEC	Cooperación Económica Asia-Pacífico
ARM	Autoridad Reguladora de Medicamentos (s)
ATC	Clasificación Anatómico Químico Terapéutica
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio
BPR	Buenas Prácticas Reguladoras
BPRC	Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas
Buró	Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública
CDF	Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología
CECMED	Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos
CEDER	Centro de Desarrollo y Evaluación de Medicamentos
CEE	Europa del Este y Central
CEN	Comité Estatal de Normalización
CENATOX	Centro Nacional de Toxicología
CFN	Comisión del Formulario Nacional
CIDEM	Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos
CIGB	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología
CIM	Centro de Inmunología Molecular
CNDCM	Centro Nacional de Distribución y Consumo de Medicamentos
CNVF	Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica
DNFO	Dirección Nacional de Farmacia y Óptica
EACI	Eventos Adversos Consecutivos a la Inmunización
EMEA	Agencia Europea de Evaluación de Medicinas
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos
ICDRA	Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos
IMEFA	Industria Médico Farmacéutica
ISO	Organización Internacional de Normalización
LTM	Laboratorios Técnicos de Medicamentos
MFP	Ministerio de Finanzas y Precios
MINBAS	Ministerio de la Industria Básica
MINCIN	Ministerio de Comercio Interior
MINREX	Ministerio de Relaciones Exteriores
MINSAP	Ministerio de Salud Pública de Cuba
MSP	Ministerio de Salud Pública
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de Salud
ORF	Organismos de Reglamentación Farmacéutica
PERF	Proyecto del Forum Pan Europeo de Productos Farmacéuticos
PMRPF	Proyecto de Manejo Racional de Productos Farmacéuticos
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación (s)
PRAQ	Programa Regional de Aseguramiento de Calidad (Europeo)
QUIMEFA	Grupo Empresarial Químico Farmacéutico

SIGLARIO

SIGLARIO

Continuación

RAM	Reacciones Adversas de Medicamentos
SGC	Sistema de Gestión de Calidad
SLSOF	Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas
SSNAL	Proyecto de Sostenibilidad de la Salud y Nutrición en América Latina y el Caribe
UAT 5	Unidad de Análisis de Tendencias
UE	Unión Europea





Capítulo 1
REVISION BIBLIOGRAFICA

1. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

1.1. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica. Ha sido considerado un concepto de amplio rango que abarca todas las materias que individual o colectivamente influyen la calidad de un producto farmacéutico; la totalidad de la organización hecha con el objetivo de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad requerida para el uso deseado; un sistema para organizar y monitorear el proceso completo, desde la adquisición de una sustancia farmacéutica, hasta su conversión en un producto terminado y hacerlo disponible al consumidor. Su propósito, es el de asegurar que el usuario reciba un producto que cumpla con todos los patrones y especificaciones establecidos a través de su vida media y en cada etapa de su suministro, y que sea seguro, efectivo y de buena calidad. Garantiza la calidad de los medicamentos y la de todas las actividades y servicios farmacéuticos que puedan afectar la calidad de los mismos. Tiene un carácter preventivo y un alcance más amplio que el control de calidad que solo identifica los errores cometidos. Cubre el diseño y desarrollo, registro, adquisición de sustancias, importación y fabricación industrial de los medicamentos, distribución y su dispensación en farmacias y por ello incorpora las buenas prácticas de fabricación (BPF), de farmacia, de laboratorio (BPL), y las de investigación clínicas (BPC).⁽¹⁾

1.1.1. Elementos de un Sistema de Aseguramiento de Calidad Farmacéutica. Se integra con la base legal, los elementos reguladores y los técnicos y administrativos:

a) Base legal: La legislación vigente debe brindar la autoridad necesaria para el desarrollo de regulaciones específicas sobre aseguramiento de calidad y evaluación de todas las áreas.

b) Elementos reguladores: Deben incluir la administración central del control de la calidad o la ARM. El control regulador de los medicamentos debe amparar las siguientes actividades:

- *Registro de nuevos productos y su regulación, incluyendo sus términos de referencia, la evaluación de los medicamentos y los patrones de calidad;*
- *Licencias de fabricantes de medicamentos, distribuidores mayoristas, varios tipos y niveles de farmacias y en algunos casos, importadores;*
- *Operaciones del laboratorio nacional de calidad de medicamentos;*
- *Inspecciones profesionales de la cadena de suministro de medicamentos incluyendo otros laboratorios para el control de su calidad;*
- *Procedimientos de retirada de productos defectuosos.*

El sistema para el control regulador de medicamentos tiene que prevenir la adquisición, comercialización y uso de productos subestándares, falsos, deteriorados y las imitaciones.

c) Elementos técnicos y administrativos: Son especificaciones de calidad, ensayos básicos, BPF y de distribución mayorista y minorista. De forma ilustrativa referiremos dos de ellos:

■ **Buenas prácticas en la fabricación y el control de calidad de medicamentos:**

Son la parte del aseguramiento de calidad que garantiza que los productos son fabricados y controlados consistentemente con los patrones de calidad apropiados para su uso y requeridos por la autorización de comercialización. Se dirigen a la disminución de los riesgos inherentes a cualquier producción farmacéutica.⁽²⁾ Forman las bases de las inspecciones de los inspectores de la ARM.

■ **Esquema de Certificación de la OMS de la Calidad de los Productos Farmacéuticos que se Mueven en el Comercio Internacional (Esquema):** Con su uso se suministra información experta e independiente a la ARM del país importador por la ARM del exportador sobre el producto y su fabricante. No sustituye la licencia ni el registro, sino que fortalece estos sistemas nacionales de aseguramiento de calidad. Puede aplicarse a las importaciones, exportaciones o para ambos y es ⁽³⁾ de especial valor para los países con limitados recursos de control.

1.1.2. Estructura de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad Farmacéutica. Las estructuras y elementos de aseguramiento de calidad pueden enfatizar diferentes áreas:

- Desde el punto de vista de los fabricantes, se asegura la calidad mediante la aplicación de BPF y BPL, extendida también al desarrollo del producto.⁽⁴⁾
- Para las ARM se refiere fundamentalmente a la inspección para discernir el cumplimiento de las BPL, BPF y las BPC, la evaluación de medicamentos y la vigilancia post comercialización; también comprende la implementación y uso del Esquema para los medicamentos importados.
- Para los distribuidores incluye la compra de fuentes confiables, inspección en la recepción, buen almacenamiento y dispensación, correctas especificaciones de contrato, ensayos e informes de sospecha de defectos de calidad.

A partir de estas bases, en la década del 90 fueron publicados por la OMS los “Principios Orientadores para los pequeños servicios nacionales de reglamentación farmacéutica”⁽⁵⁾ y los “Lineamientos para las autoridades nacionales sobre el aseguramiento de calidad de productos biológicos,”⁽⁶⁾ destinados a colaborar con las ARM en el desarrollo de sus lineamientos nacionales y esclarecer elementos fundamentales del aseguramiento de la calidad, cuyos criterios se han perfeccionado en los últimos años.

1.2. Regulación de Medicamentos

1.2.1. *Políticas Nacionales de Medicamentos.* La forma en la que los estados intervienen en el área farmacéutica, las misiones establecidas y los objetivos, son la razón de sus decisiones y la base para definir los objetivos de la regulación de medicamentos. En la mayoría de los países la misión es “garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos disponibles para la población.” Un elemento decisivo que la condiciona, es la Política Farmacéutica, como política pública que restringe ciertos comportamientos para propósitos públicos. Una política de medicamentos nacional es un acuerdo para una meta y una guía de acción, expresa y prioriza los objetivos de los gobiernos a mediano y largo plazo para el sector farmacéutico e identifica las estrategias fundamentales para alcanzarlos. Brinda un marco de organización para coordinar las actividades de este campo; cubre tanto los sectores públicos como privados e incluye a todos los actores principales en el entorno farmacéutico.⁽⁷⁾ Es imperativo que la política sea escrita y presentada como una declaración oficial del gobierno, para que actúe como un registro formal de aspiraciones, objetivos, decisiones y acuerdos. Sin tal documento formal no hay visión general de lo que se necesita, y como resultado, algunas medidas gubernamentales pueden entrar en conflicto con otras al no estar claramente definidos los objetivos y responsabilidades. Sus objetivos generales son asegurar:

- *Acceso: Disponibilidad equitativa y acceso a los medicamentos esenciales;*
- *Calidad: La calidad, seguridad y eficacia para todos los medicamentos;*
- *Uso Racional: Lapromoción de un uso terapéutico y costo-efectivo de los medicamentos para los profesionales de la salud y los consumidores.*

Los componentes claves de una política nacional de medicamentos y su relación con los tres objetivos conforme el enfoque de la OMS en el año 2001, se ilustran en la siguiente tabla.

Tabla No. 1

Componentes y Objetivos Claves de una Política Nacional de Medicamentos

Componentes	Objetivos		
	Acceso	Calidad	Uso racional
Selección de medicamentos esenciales	X	(X)	X
Alcance	X		
Financiamiento de medicamentos	X		
Sistemas de suministros	X		(X)
Regulación y aseguramiento de calidad		X	X
Uso racional			X
Investigación	X	X	X
Recursos humanos	X	X	X
Monitoreo y evaluación	X	X	X

Fuente: OMS Leyenda: X = Vínculo directo (X) = Vínculo indirecto

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

Por la importancia de los medicamentos como una de las principales herramientas para mejorar y mantener el nivel de salud y en el impacto de la efectividad y transparencia del sistema sanitario en la adquisición de medicamentos, la “Estrategia sobre medicamentos de la OMS: 2002-2003”⁽⁸⁾ declaró que: “El objetivo de la política farmacéutica nacional es primordial, tomando en cuenta que sus procesos reúnen a todas las partes interesadas para enfocar el compromiso político, la financiación y los recursos humanos hacia mejoras del sector farmacéutico, por tanto, ofrece un marco de referencia de actuación para los productos farmacéuticos dentro de una política de salud nacional. El objetivo de calidad está diseñado para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de todos los medicamentos a través del refuerzo y la puesta en práctica de normas reguladoras y de garantía de calidad. La OMS reconoce el reto que implica para los países, y su trabajo incluye directrices para los medicamentos, normativas farmacéuticas y sistemas de garantía de calidad,” lo que ilustra las concepciones de este aseguramiento de calidad.

En general, como se muestra en la Figura No. 1, la organización conceptual de los niveles del aseguramiento de calidad farmacéutica tiene a las Políticas Farmacéuticas como su exponente más alto en la garantía de producción, suministro y disponibilidad de medicamentos eficaces y seguros, en cantidades y tiempos adecuados, con calidad apropiada, precios razonables e información para el uso racional. Como próximo eslabón la legislación, formada por las herramientas legales y metodológicas que harán aplicable la política y respaldarán su implementación.⁽⁹⁾ El Sistema Regulador de Medicamentos, operado por la ARM establece los niveles de calidad y los patrones para seguir, asegurando que todos los productos cumplan con estos estándares, que la promoción y comercialización sea conforme lo aprobado; el uso racional y que el personal, instalaciones, prácticas de fabricación, almacenamiento, distribución, y otras garanticen la continuidad de la conformidad hasta su consumo. La ARM también requiere de prácticas y sistemas de calidad apropiados.

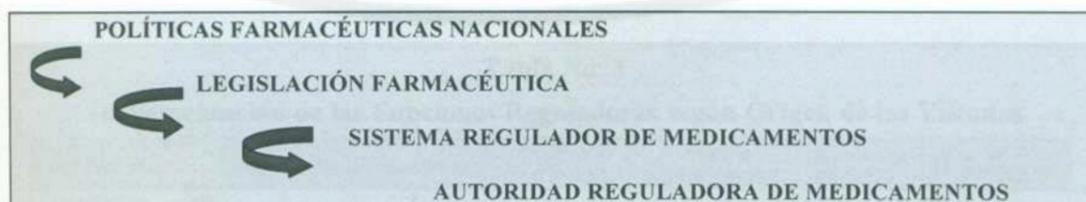


Figura No. 1. Niveles del Aseguramiento de la Calidad de Regulación de Medicamentos

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

1.2.2. *Campos de Control.* Para alcanzar los objetivos de asegurar que los medicamentos sean efectivos, seguros, de buena calidad y sean accesibles, la regulación debe incluir el control en diferentes dianas, llamadas las 7 P: Productos, Procesos o Procedimientos, Instalaciones (“*premises*”), Personal, Promoción, Precios y Prácticas. Cada función reguladora puede dirigirse a una o más de ellas, con objetos de control dados,^{*10)} como se ve a continuación.

Tabla No. 2

Dianas, Objetos de Control y Funciones en la Regulación de Medicamentos

Diana	Objetos de Control	Funciones Reguladoras
Producto	Eficacia, seguridad y calidad	Evaluación del Producto y Registro, Control de Calidad, Monitoreo Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM)
Procesos/ Procedimientos	Contabilidad, consistencia, cumplimiento de las normas	Licencias de Fabricación, Importación y Distribución, Inspección de BPF, de Canales de Distribución, BPL, Normalización
Instalaciones	Limpieza, seguridad y conformidad	
Personal	Calificación, habilidades	
Promoción e Información	Exactitud, imparcialidad	Pre-aprobación de Materiales Promocionales, Monitoreo de Propaganda y Actividades de Promoción
Precios	Alcance, sostenibilidad, eficiencia	Control de Precios
Prácticas (prescripción, dispensación)	Uso racional	Requerimientos de Calificación para la Prescripción y Dispensación

Fuente: OMS

Algunos roles se desempeñan más ampliamente que otros, en dependencia de los países y usualmente se adiciona la sustitución de genéricos a los recogidos en la tabla anterior.

Para el correcto desempeño de las ARM en la regulación y el control de vacunas, la OMS ha declarado 6 funciones básicas identificadas como Licencias de Productos e Instalaciones; Inspecciones de Buenas Prácticas; Acceso a Laboratorios de Análisis; Vigilancia Post- Comercialización; Liberación de Lotes y Evaluación Clínica de Seguridad y Eficacia, y poseer, además, capacidad para regular^{*11+} Según la fuente de obtención de las vacunas, considera indispensables o no todas las funciones, como se muestra en la Tabla No.3.

Tabla No. 3

Implementación de las Funciones Reguladoras según Origen de las Vacunas

Origen	Licencias	Vigilancia	Liberación de lotes	Acceso a laboratorios	Inspección de BPF	Evaluación Clínica
Organismos de Naciones Unidas	√	√				
Importación	√	√	√	√		
Fabricación	√	√	√	√	√	√

Fuente: OMS

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

De su análisis se desprende que además de la regulación, siempre son indispensables para el adecuado accionar de una ARM las funciones de licencias de productos (registro) e instalaciones y la vigilancia, independientemente de la fuente de obtención de las vacunas.

a) *Registro de Medicamentos.* El registro de medicamentos, licencia de productos o autorización de comercialización como se conoce indistintamente, es una de las funciones reguladoras básicas más importantes y normadas. Su estrecha vinculación con la selección de medicamentos y la trascendencia de este aspecto para las políticas de medicamentos nacionales hace que sea ejercida por la totalidad de las ARMs. Toda política farmacéutica inspirada en criterios de salud pública se formula a partir de un buen proceso de selección de medicamentos. Cada gobierno coloca para éstos una proporción sustancial de su presupuesto de salud, que en los países en desarrollo puede exceder el 40 %. Sin la seguridad de que son relevantes para las necesidades priorizadas de salud y de que alcanzan estándares aceptables de calidad, seguridad y eficacia, ningún servicio sanitario está evidentemente comprometido. Es crucial por tanto, para los objetivos de “salud para todos”, que exista un sistema de control de medicamentos confiable en cada país, en el que el registro juega un papel fundamental.⁽¹²⁾

El primer deber de una ARM es registrar los medicamentos, con lo que define el mercado farmacéutico, siendo posible distinguir entonces entre los productos comercializados legalmente y los ilegales o fraudulentos.⁽¹³⁾ El programa regulador debe asegurar que los medicamentos sean autorizados para su comercialización solo cuando se complete la comprobación de su eficacia e inocuidad en las condiciones recomendadas. La definición más moderna de registro es la de “un sistema que sujeta a todos los productos farmacéuticos a una evaluación pre comercialización, autorización de comercialización o registro y revisión post comercialización, para asegurar que cumplen con los estándares requeridos de calidad, seguridad y eficacia establecidos por las ARM”.⁽¹⁴⁾ Según este enfoque actualizado, el Registro es el centro de organización del control de calidad de los medicamentos y con estrecha vinculación y retroalimentación, se desarrollan las demás funciones reguladoras.

1.2.3. Esferas de la Política Reguladora de Medicamentos. La existencia de una función reguladora no implica que cubra el rango del producto y/ o actividades de su dominio, tampoco que el control real sea totalmente ejecutado, ni del modo descrito. Cada país promulga leyes para ciertas áreas y deja fuera otras. La Figura No. 2 muestra la organización conceptual de los dominios teóricos y reales de la regulación de medicamentos. En ella la

Esfera Global (A) representa el universo general de los productos o actividades farmacéuticas, se encuentre establecida o no su regulación, es un todo sobre cuya parte recaerá la acción reguladora, dada por (B) o Esfera Reguladora, con los productos y procesos que por ley o regulaciones deben cumplir determinados requisitos. No obstante, la puesta en vigor de leyes no garantiza que todas las actividades del dominio de regulación estén completamente controladas conforme las especificaciones establecidas, por lo que (C), la Esfera de Monitoreo, indica el monitoreo real. La esfera de violación (D) representa la magnitud del problema conocido y debe interpretarse conjuntamente con los métodos de monitoreo, ya que una cifra con alto % de violaciones puede ser el resultado de mecanismos de monitoreo efectivos. En correspondencia con D; E representa la Esfera de Sanción. Las esferas ocultas G y F representan respectivamente las violaciones no monitoreadas en la esfera reguladora B y monitoreadas en la esfera de monitoreo C, pero no descubiertas/¹³¹ Colocando juntas varias funciones se obtiene un mapa conceptual y con datos cuantitativos, se puede dibujar el mapa del sistema regulador de medicamentos, sus dominios legales e implementación.

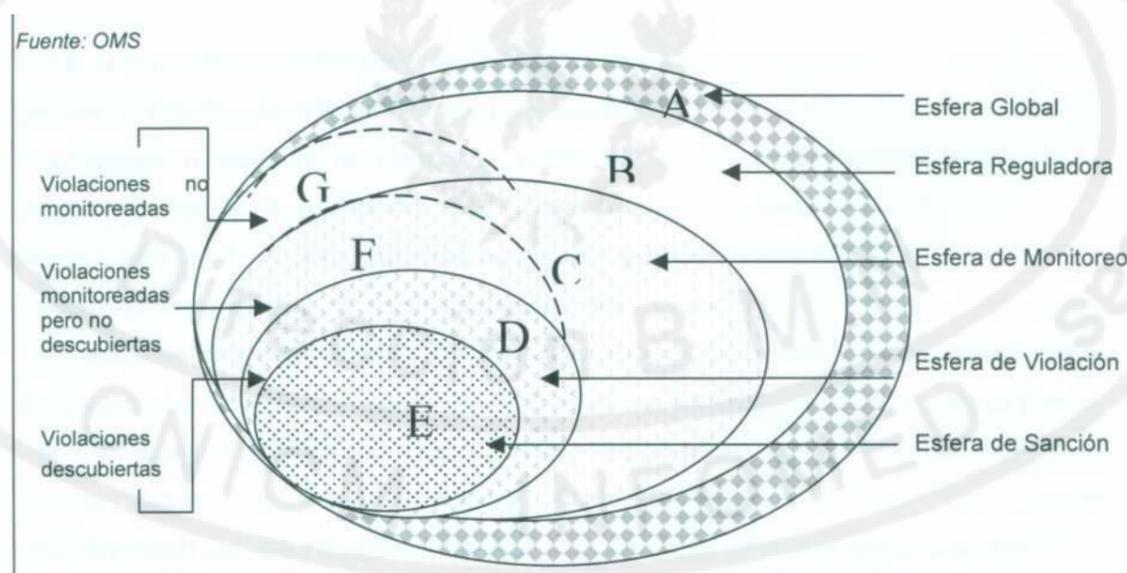


Figura No. 2. Esferas Conceptuales del Control Regulador de Medicamentos

1.3. Evaluación de la Efectividad del Sistema Regulador de Medicamentos

1.3.1. Justificación de la Evaluación del Desempeño de la Regulación de Medicamentos.

Como función gubernamental que sirve a objetivos sociales, la regulación de medicamentos debe estar sujeta a escrutinio social. Es imperativo responder si la función reguladora es efectiva porque alcanza los objetivos de protección y promoción de la salud pública. Sin

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

embargo, la efectividad no es el único aspecto que la sociedad demanda de la ARM, sino también la eficiencia, la rendición de cuentas y la transparencia. La eficiencia implica ejecutar las responsabilidades reguladoras utilizando racionalmente los recursos financieros, humanos y de tiempo. La transparencia y la rendición de cuentas, realizar el trabajo dando respuesta a los cuerpos supervisores y al público, con procedimientos, decisiones y criterios claramente definidos y públicamente disponibles. Las influencias más importantes en los resultados de la regulación de medicamentos son las políticas y legislación de medicamentos; estructura y organización de la regulación; implementación y estrategias reguladoras; recursos humanos financieros y la corrupción. Para tomar medidas correctivas es necesario evaluar el desempeño sistemáticamente, identificar las debilidades y sus motivos y considerar opciones políticas alternativas. Un buen sistema de monitoreo y evaluación debe ser capaz de brindar información del desempeño de la función, la organización o del sistema que está siendo evaluado; ayudar a investigar los aspectos que deben ser mejorados, evaluar el desempeño final, e identificar el origen de los problemas en las estructuras y procesos que los originan.

Desde el punto de vista estructural, el respaldo de las funciones reguladoras incluye dos áreas que son las legales y las administrativas. La evaluación de los aspectos estructurales identifica la existencia o ausencia de elementos indispensables que hacen posible y facilitan la implementación de la regulación, tales como sistemas y mecanismos. Que existan las disposiciones legales y la organización no siempre quiere decir que funcionen, se requiere el examen de los procesos de implementación, para evaluar el tipo y la magnitud de las actividades reales y relacionarlas con los requerimientos estructurales. Los resultados son, idealmente el mejor modo de medir la efectividad, sin embargo, es usual que no se pueden medir fácilmente o se requieran largos períodos de tiempo para ello, por lo que en muchos casos se hace necesario evaluar resultados intermedios más que los finales. De acuerdo con esto, en general los tipos de indicadores de evaluación de las funciones reguladoras son 3:

- *Estructurales*, para comprobar si existen las estructuras, sistemas y mecanismos necesarios para implementar la regulación sin evaluar su funcionamiento;
- *Del proceso*, con información de la implementación. Evalúan el grado y progreso del desarrollo de actividades para alcanzar los objetivos en el tiempo;
- *De resultados*, que miden los resultados alcanzados y los cambios que pueden ser atribuidos a la implementación de la política de medicamentos.

Para la correcta interpretación de los indicadores y sus resultados debe tenerse en cuenta la relación multicausal entre los mecanismos de la política y sus efectos, ya que existe una

cadena de causa-efecto. La efectividad de la regulación de medicamentos debe juzgarse en la medida en que alcanza su meta de garantizar la calidad, seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos. La Figura No. 3 muestra un esquema simplificado con la estructura de la regulación en un entorno político socioeconómico, sus procesos y resultados.

Las mediciones de los resultados finales de efectividad de cada función de la regulación de medicamentos vinculados al producto y su uso se resumen en cuatro condiciones claves:

- Los medicamentos disponibles son eficaces para las enfermedades o condiciones establecidas. No se distribuyen productos dudosos: *la eficacia es objetiva*;
- Los medicamentos disponibles cumplen adecuadamente con los requerimientos de seguridad establecidos: *la seguridad objetiva*; si Los medicamentos disponibles poseen las características establecidas de calidad: *la calidad es objetiva*.
- Los medicamentos se emplean de acuerdo con métodos e indicaciones aprobadas: *el uso racional es objetivo*.

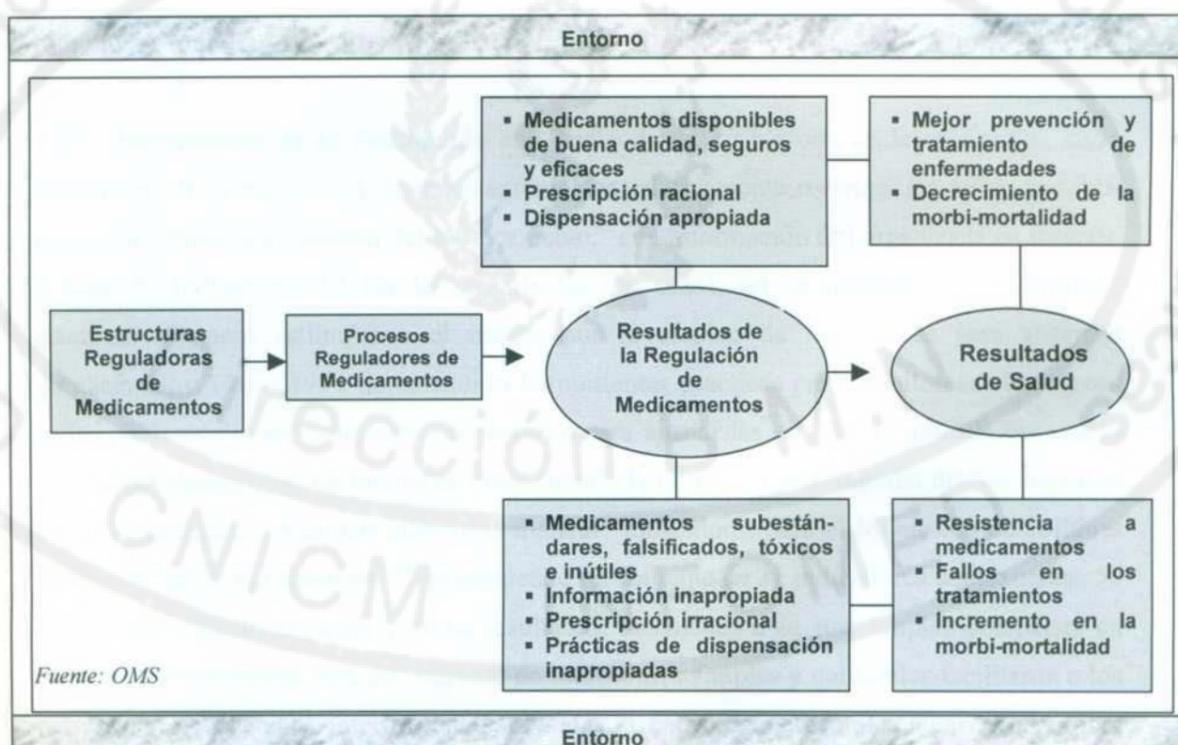


Figura No. 3. Regulación de Medicamentos: Estructuras, Procesos y Resultados

En el presente, la regulación de medicamentos es débil o inexistente en muchos países en desarrollo. Consecuentemente, el problema de los medicamentos falsificados o subestándares, y de muchos sin significación terapéutica continúa siendo una seria preocupación. La

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

evaluación del comportamiento de la regulación de medicamentos toma mayor importancia en los momentos actuales en los que muchos países sufren fuertes presiones para abrir sus mercados y están siendo arrastrados hacia la liberalización de sus economías. Esto exacerba los problemas y se refleja en la reorganización del sector de salud, en la privatización de la producción farmacéutica, importación y distribución, en la descentralización de la toma de decisiones y disminución del papel regulador del Estado. Tales cambios crean más oportunidades para la fabricación y venta de medicamentos, y debilitan la regulación. En 1999 la OMS publicó cómo a pesar de los esfuerzos de las últimas décadas para mejorar la regulación de medicamentos, menos de 1 de cada 6 de los Estados Miembros la tenían bien desarrollada, usualmente países industrializados. De los otros, 3 la implementaban a distintos niveles y los 2 restantes no tenían una ARM o la poseían con capacidad muy limitada. Por los problemas de la pobre regulación, la OMS pidió a los países la evaluación de su desempeño empleando indicadores formales que facilitaran los análisis comparativos y que enfocaran las estructuras, entradas, procesos y resultados.⁽¹⁶⁾

1.3.2. Antecedentes de la Evaluación con Indicadores. La historia de la evaluación de la efectividad de la regulación de medicamentos es relativamente reciente. En 1988, la OMS publicó la “Situación Mundial del Medicamento,” con información útil organizada en formato a base de indicadores.⁽¹⁷⁾ En la mayoría de los casos, no se presentaron en términos cuantitativos, pero estimularon el interés por el empleo de indicadores para sistemas farmacéuticos. Hasta 1994 no existieron herramientas prácticas para monitorear el progreso en las políticas de medicamentos nacionales o para ajustar las estrategias sobre la base de la evaluación sistemática. La brecha se llenó cuando la OMS con su Programa de Acción sobre los Medicamentos y Vacunas elaboró el manual “Indicadores para el Monitoreo de Políticas Nacionales de Medicamentos”⁽¹⁸⁾ proponiendo un conjunto de 31 indicadores contextuales, 50 estructurales, 38 de procesos y 10 de resultados, destinados a su auto empleo por países en desarrollo. Por primera vez, un conjunto de indicadores simples y confiables facilitaron a los países y a las agencias internacionales evaluar la capacidad de implementar una política nacional de medicamentos y realizar su monitoreo. En 1996 se aplicaron en 12 países y la retroalimentación obtenida se incorporó a una segunda edición en 1999.⁽¹⁹⁾

En 1995 se realizó para Las Américas y el Caribe, un estudio con la colaboración de la Oficina Panamericana de Salud (OPS) para evaluar rápidamente con el empleo de indicadores el manejo de productos farmacéuticos.⁽²⁰⁾ En 1999, aparecieron 2 documentos de la OMS que

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

empleando indicadores estuvieron dirigidos a la evaluación de la efectividad de la regulación de medicamentos y de vacunas respectivamente^(16,11) Este último se perfeccionó con versiones en Diciembre del 2001,⁽²¹⁾ Octubre y Diciembre del 2002^(22,23) para contemplar medicamentos y vacunas. En el 2002 se publicaron por la OMS los resultados de una investigación sobre la efectividad de la regulación de medicamentos que empleó y generó indicadores⁽¹⁵⁾ y el más reciente desarrollo se realiza actualmente (1999-2003) por el proyecto del Forum Regulador Pan Europeo de Productos Farmacéuticos (PERF) referido a las prácticas e integración de los sistemas de dirección de la calidad mediante la técnica de calidad de puntos de referencia o “*benchmarking*” de 1 a A RM de los países aspirantes a formar parte de la Unión Europea, (UE) los cuales aún no están disponibles.⁽²⁴⁾ En la siguiente tabla resumimos eventos relevantes en el desarrollo de indicadores de efectividad de la regulación de medicamentos, casi todas de la OMS.

Tabla No. 4
Evaluación con Indicadores de la Regulación de Medicamentos. Eventos Relevantes

No.	Año	Publicación	Institución
1	1988	Situación Mundial del Medicamento	OMS
2	1994	Modelo de Indicadores para el Monitoreo de las Políticas Nacionales de Medicamentos	OMS
3	1995	Evaluación Rápida del Manejo de Productos Farmacéuticos: Un enfoque a Base de Indicadores	Proyectos Regionales y OPS
4	1999	2. Edición Indicadores para el Monitoreo de las Políticas Nacionales de Medicamentos	OMS
5	1999	Regulación de Medicamentos Efectiva: qué pueden hacer los países?: Un documento para discutir	OMS
6	1999	Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica.	OMS
7	2001	Herramienta de Recogida de Datos para la Revisión de las Funciones Reguladoras Nacionales para Vacunas. Revisión de Diciembre del 2001, según reunión de Expertos de Regulación de Vacunas y Medicamentos	OMS
8	2002	Estudio Multipaíses de la Regulación Efectiva de Medicamentos	OMS
9	2002	Herramienta de Recogida de Datos para la Revisión de las Funciones Reguladoras Nacionales para Vacunas. Revisión de Octubre del 2002	OMS
10	2002	Herramientas de Evaluación para la Revisión de las Funciones Reguladoras. Revisión 02. Diciembre del 2002, disponible a partir del 1 de Febrero del 2003	OMS

1.3.3. Caracterización de Indicadores de Efectividad de la Regulación de Medicamentos.

En orden cronológico brindaremos detalles sobre las características de los indicadores de las fuentes utilizadas en esta investigación.

a) *Indicadores de la “Evaluación Rápida del Manejo de Productos Farmacéuticos: Un Enfoque a Base de Indicadores.”* Desarrollados en trabajo conjunto entre el Proyecto de Manejo Racional de Productos Farmacéuticos (PMRPF), y el proyecto de Sostenibilidad de la

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

Salud y Nutrición en América Latina y el Caribe de Estados Unidos (SSNALC), en colaboración técnica con el Programa Regional sobre Medicamentos Esenciales de la OPS. Fueron dirigidos a definir la situación del sistema farmacéutico, sus debilidades y fortalezas; a diseñar y planificar intervenciones; controlar los cambios en los sistemas, el impacto de las acciones; y comparar el desempeño de diferentes sistemas y programas.⁽²⁰⁾ Incluyeron 34 indicadores cuantitativos y 12 cualitativos. Fueron recomendados para utilizarse como subconjuntos de un modo selectivo y abordaron los temas que se muestran a continuación:

- *Políticas, Legislación y Regulación;*
- *Formulario Terapéutico; Lista Nacional de Medicamentos Básicos; Información sobre Medicamentos; presupuesto y finanzas del Ministerio de Salud Pública (MSP); adquisición de productos farmacéuticos del MSP; logística de productos farmacéuticos del MSP; acceso y uso de medicamentos por los pacientes;*
- *Gestión de la calidad de los productos;*
- *Actividades farmacéuticas del sector privado.*

Los indicadores alcanzaron los criterios de importancia, al reflejar el desempeño; susceptibilidad de medición; confiabilidad y validez, permitiendo una interpretación clara, uniforme y un significado similar a través de diferentes entornos. El manual identificó como usuarios a los participantes en los sistemas, a los que desearan medir su desempeño y el de actividades específicas y a los beneficiados con los hallazgos de la evaluación. El término “indicadores” se utilizó por conveniencia, ya que fueron más bien mediciones estandarizadas de un sistema farmacéutico local, por no establecer límites ni determinar patrones.

b) Indicadores de la “2. Edición de los Indicadores para el Monitoreo de las Políticas Nacionales de Medicamentos.” Desarrollados para suplir la falta de herramientas aceptadas en la evaluación del desempeño de los sectores farmacéuticos, y una vez adaptados a los contextos nacionales, monitorear el progreso en la implementación y los efectos de los cambios en los objetivos de las políticas de medicamentos, facilitando a los que toman decisiones el ajustar las estrategias consecuentemente. Por su complejidad, no incluyeron indicadores de impacto general de salud, como una política de medicamentos nacional va dirigida a su mejora, asumieron que la efectividad y eficiencia de sus componentes tendrían un impacto positivo en la disponibilidad, calidad, uso y accesibilidad de medicamentos esenciales en beneficio de la salud de la población. Se organizaron en cuatro grupos sobre información, estructuras, procesos y resultados. Los de información brindaron datos demográficos, económicos, de salud y del contexto farmacéutico; los estructurales la

información cualitativa de las estructuras básicas para la implementación de la política y a comprobar la existencia de sistemas y mecanismos para cada componente esencial, sin evaluar su funcionamiento. El desempeño de las estructuras se midió con indicadores del proceso, y con los de resultados las salidas y cambios atribuibles a la implementación de la política. Los indicadores estructurales monitorearon los aspectos principales de 7 prioridades de la política de medicamentos y de 7 componentes escogidos para el mejoramiento de la situación farmacéutica de países en desarrollo,⁽¹⁹⁾ como resumimos a continuación:

- *Legislación y regulación;*
- *Selección de medicamentos esenciales y registro de medicamentos;*
- *Ubicación de los medicamentos en el presupuesto de salud y la política financiera del sector público; procedimientos de gestión para el sector público; distribución en el sector público y logística; política de precios; información y educación continua del uso de medicamentos.*

c) *Indicadores de “Regulación Efectiva de Medicamentos: qué pueden hacer los países?”* Publicados a inicios de 1999 por el grupo de Medicamentos Esenciales de la OMS como tema de discusión que analizó exhaustivamente cómo podía lograrse la efectiva regulación de medicamentos y propuso un modelo de organización para evaluarla con una guía práctica para la recolección de datos, preguntas sobre el entorno, estrategias de implementación, estructura, procesos y resultados. Presentó una revisión del desarrollo y la justificación para la regulación, la situación en países seleccionados, los factores claves de las debilidades e identificó medidas para mejorarlas, abordando los siguientes temas:⁽¹⁶⁾

- *Estructura de la regulación de medicamentos;*
- *Proceso de regulación relativo a: Sistema de licencias e inspección y vigilancia; evaluación y registro de productos; monitoreo de reacciones adversas; ensayos clínicos; control de la promoción y anuncios.*
- *Resultados de licencias; inspecciones de BPF y de canales de distribución; evaluación y registro de productos; control de promoción; y de calidad.*

d) *Indicadores de “Reglamentación de vacunas: desarrollo de los organismos actuales de reglamentación farmacéutica”* Presentaron otro enfoque para la medición de la efectividad de la reglamentación farmacéutica desarrollado por la OMS para la regulación de vacunas con indicadores de la situación del sistema de reglamentación y sus 6 funciones de control declaradas en 1995. Se publicaron en 1999, como resultado de su refinamiento en una reunión de expertos en esta materia convocada en Ginebra⁽¹¹⁾ Destinados a que los Organismos de Reglamentación Farmacéutica (ORF) con productores de vacunas pudieran evaluar sus

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

resultados en esta reglamentación, con base a las funciones y a indicadores provisionales diseñados en 1998 y enriquecidos con los aportes de 38 países. También de valor para los ORF con importaciones de vacunas de fuentes externas, como los organismos de las Naciones Unidas, ya que necesitan cerciorarse de que el país productor cuenta con un adecuado sistema de reglamentación, así como vigilar la inocuidad y eficacia bajo sus condiciones de uso. Su objetivo fue elaborar una puntuación en porcentajes capaz de mostrar la aceptabilidad de un sistema de reglamentación de vacunas y las necesidades de mejoras. Trataron sobre:

- *Sistema de reglamentación de vacunas; proceso de concesión de licencias;*
- *Vigilancia de los resultados de las vacunas sobre el terreno; liberación de lotes; evaluación del laboratorio de pruebas; inspecciones de las prácticas adecuadas de fabricación; evaluación clínica de inocuidad y eficacia.*

e) Indicadores de “Herramientas para la Recolección de Datos para la Revisión de las Funciones Reguladoras de Vacunas Nacionales. Revisión según la Reunión de Expertos de Regulación de Medicamentos y Vacunas, 12 y 13 de Diciembre del 2001.” Teniendo como punto de referencia la política adoptada por la OMS a finales del año 2000 sobre la necesidad de evaluación formal para la precalificación de todos los ORF y el inicio de evaluaciones conjuntas para vacunas y medicamentos, se desarrollaron indicadores aplicables para ambos con un cuerpo común y las particularidades como anexos. La unificación, en cuyo análisis participó la autora, se fundamenta en que se trata de una sola ARM con las mismas bases legales, infraestructura básica; valores de la salud pública; y necesidades vinculadas al Sistema de Salud; de calidad, seguridad y eficacia; y de control del mercado. Se identificaron funciones comunes y específicas; la necesidad de implementar la ley mediante una adecuada regulación; de asegurar la misma calidad para los productos locales y los que se exportan, los criterios esenciales y los elementos no negociables⁽²¹⁾ Los temas tratados fueron:

- *Sistema regulador; licencias de instalaciones y productos;*
- *Actividades de post comercialización incluyendo la vigilancia de eventos adversos consecutivos a la inmunización; liberación de lotes; acceso a laboratorios; inspecciones (incluyendo BPF y canales de distribución); ensayos clínicos (evaluación de la seguridad y eficacia).*

J) Indicadores del “Estudio Multipaíses sobre Regulación Efectiva de Medicamentos.”

Entre 1998 y 1999 fue realizado por la OMS un estudio en 10 países seleccionados con regulación de medicamentos implementada, entre ellos Cuba, para evaluar su efectividad, examinar y documentar sus experiencias, identificar fortalezas, debilidades y sus razones, de forma didáctica. Produjo una Guía de Estudio Normalizada, con un formato de preguntas,

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

aplicada en 10 países. El libro resultante, parte del proyecto homónimo de la OMS, publicado en el 2002, y en cuya revisión participó la autora, tuvo entre otros objetivos brindar una organización conceptual simple de la regulación de medicamentos para facilitar su comprensión y empleo por los que toman las decisiones, como base para el diseño de sus sistemas reguladores; sintetizar lecciones genéricas y proponer estrategias de las experiencias de los países y los análisis comparativos⁽¹⁵⁾ Exploró enfoques para el monitoreo y evaluación de la efectividad reguladora, eficiencia, transparencia y rendición de cuentas. Su análisis se dirigió al resultado final y también a las estructuras y los procesos que lo originan e incluyó datos de salidas intermedias. Los temas tratados se relacionan a continuación:

- *Efectividad de la regulación general de medicamentos;*
- *Licencias de fabricantes, importadores, distribuidores mayoristas y minoristas; inspecciones de BPF de plantas de producción farmacéutica; Inspecciones de los canales de distribución de medicamentos (importación, distribución mayorista y minorista);*
- *Evaluación y registro de medicamentos; control de promoción y propaganda; efectividad reguladora; y*
- *Rendición de cuentas reguladora y transparencia.*

g) *“Herramientas de Evaluación para la Revisión de las Funciones Reguladoras.”* Fueron desarrolladas dos versiones en Octubre y Diciembre del 2002, la última publicada en Febrero del 2003 con un formato que presenta múltiples mejoras y precisiones que hacen más comprensible e imparcial la aplicación, manteniendo la estructura de elementos, criterios guías y ejemplos.^(22,23) Los temas tratados en ambos casos fueron:

- *Caracterización de la ARM, posición en ella de cada función y fuentes de financiamiento y Sistema regulador nacional;*
- *Registro y licencias, acceso a laboratorios, inspecciones, ensayos clínicos, actividades de post comercialización (incluyendo vigilancia de los eventos adversos consecutivos a la inmunización) y liberación de lotes.*

h) *Otros Lineamientos Relevantes.* Sin tratarse específicamente de guías de indicadores, son relevantes dos documentos de la OMS que marcan pautas para el trabajo de las ARMs con y sin automatización y que abordan detalladamente sus bases y procesos, por lo que hemos considerado indispensable tratarlas en nuestra revisión, para su posterior empleo.

h.1) *“Autorización de Comercialización de Productos Farmacéuticos con Especial Referencia a los Productos de Fuentes Múltiples (Genéricos).”*⁽²⁵⁾ Este manual brinda los elementos de la estructura y procesos de las funciones de una ARM más directamente relacionadas con la evaluación pre comercialización y el registro de medicamentos. Las orientaciones son independientes de las políticas locales y las estructuras legales y brindan

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

una guía a los países que no tienen funcionando completamente un sistema de evaluación y registro. Contiene entre otros, capítulos dirigidos a las Disposiciones y Pre requisitos del Control Regulador y las Actividades Operativas de la ARM para el registro, que se refieren a:

- *Voluntad política y compromiso; legislación; rendición de cuentas;*
- *Recursos para la función de autorización de comercialización;*
- *Inventario de los productos existentes en el mercado;*
- *Selección racional de productos; esquemas de acceso especiales; y*
- *Actividades post comercialización.*

Los elementos sobre legislación de estos requisitos se habían establecido previamente en “Legislación reguladora de medicamentos nacional. Principios guía para pequeñas ARM,”⁽²⁶⁾ como “Esbozando la legislación nacional: puntos a considerar” y contemplan:

- *Objetivos; alcance; términos de referencia de la ARM; estructura, productos, personal, instalaciones y prácticas sujetas a la regulación; emisión de registros definitivos; licencias y disposiciones transitorias; licencias de productos/ emisión de autorizaciones de comercialización;*
- *Revisión de los productos autorizados provisionalmente/ licencias de productos; autorización/ licencias de fabricantes, importadores, exportadores, distribuidores y puntos de venta minorista;*
- *Implementación/ sanciones; y monitoreo/ evaluación.*

Por su parte, las actividades operativas de la ARM conforme este Manual incluyen:

- *Transparencia; procedimientos administrativos; lineamientos para solicitantes; planilla de solicitud; comunicaciones entre departamentos dentro de la ARM; relaciones de los evaluadores con los inspectores de BPF, con los laboratorios de control de calidad, con el cuerpo de expertos asesores y con la industria farmacéutica;*
- *Confidencialidad de la información; reuniones con los solicitantes; procedimientos para apelar; colaboración con otras ARMs; colaboración con la OMS; uso de expertos externos y evaluadores; tiempos para el procesamiento de las solicitudes; y*
- *Publicación de las decisiones de autorización de comercialización.*

h.2) “Cómo Implementar el Registro de Medicamentos Asistido por Computación. Guía Práctica para ARM. ” Lista de Requerimientos Mínimos. Consideramos que el concepto clave del manual radica en que si una ARM no funciona adecuadamente antes de la automatización, no resolverá esta deficiencia por su introducción. Es una contribución importante para garantizar el eficaz paso del trabajo de registro sin automatización al computarizado, como exigencia general y actual,⁽¹⁴⁾ y por esto, unido al nivel de detalles que brinda sobre esta función, fue seleccionado. Trata aspectos sobre:

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

- *Requerimientos mínimos de espacio para oficinas; equipamiento; personal; legislación, regulaciones, lineamientos, instrucciones, libros y manuales de referencia; herramientas administrativas; y PNOs.*

1.4. Buenas Prácticas Regulatoras (BPR)

1.4.1. Justificación y Antecedentes. La regulación, y con ella la necesidad de desarrollar BPR, son un fenómeno general en la sociedad y no exclusivo para los medicamentos. Visto esto por ejemplo desde una perspectiva económica, se ha dicho: “Es la regulación probablemente el menos comprendido de los instrumentos políticos en los cuales se involucran los gobiernos en todo el mundo, pero posee el más amplio y creciente impacto en el crecimiento económico que el resto de las actividades. No hay dudas de que la comunidad demanda regulación y que las intervenciones regulatoras son necesarias entre otros motivos para salvar vidas, proteger a los consumidores y promover un mejor desempeño económico. En esta perspectiva, el reto de la regulación moderna es desarrollar un sistema regulador que pueda tratar efectivamente con las demandas crecientes de los regulados y la compleja naturaleza de las intervenciones regulatoras. Una buena regulación es el producto de una buena política consejera y una buena toma de decisiones”⁽²⁷⁾ Como parte del programa de trabajo del Sub. Comité de Conformidad y Estándares de la Cooperación Económica Asia-Pacífico (APEC), fueron desarrollados lineamientos para la preparación, adopción y revisión de regulaciones técnicas para brindar una organización común y establecer los principios que mejoraran la consistencia y transparencia de las regulaciones técnicas, reduciendo con ello los obstáculos innecesarios al mercado. Basadas en estos lineamientos fueron desarrolladas Buenas Prácticas Regulatoras con fines económicos para los países miembros de APEC con los principios de Eficiencia, Efectividad, Transparencia, Claridad y Equidad.⁽²⁸⁾

En el contexto farmacéutico, las Buenas Prácticas forman parte ya de su cultura por más de 30 años. Con este término se describen una serie de recomendaciones, reglas, procedimientos operativos, prácticas adecuadas y normas para la investigación, producción, control y, en general de la evaluación de la calidad de los medicamentos. Así, hay Buenas Prácticas de Fabricación, de Laboratorio, de Distribución, Almacenamiento, de Farmacia, de Estudios Preclínicos y Clínicas que sirven para esclarecer y asegurar o garantizar una calidad apropiada.⁽²⁹⁾ Hasta 1999, el significado más difundido en el ámbito de medicamentos para las BPR o Reglamentarias como también se han llamado, fue el de lineamientos que definen el papel y la posición del Departamento de Asuntos Regulatoros dentro de una organización. A esto contribuyó la publicación en 1997 de la “Guía de Buenas Prácticas Regulatoras”⁽³⁰⁾, por

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

el Grupo de Farmacéuticos Industriales Europeos. Su promulgación fue necesaria para garantizar una dirección apropiada y efectiva en el proceso regulador obligatorio que debe seguirse para la incorporación de un producto farmacéutico en el mercado y para mantenerlo conforme los requerimientos legales, científicos, éticos y administrativos vigentes. El Grupo consideró esencial la inclusión de estas prácticas en el concepto de Gestión de Calidad Total en las empresas farmacéuticas desde la fase inicial de desarrollo del producto, ya que garantizan la continua evaluación de calidad de los aspectos reguladores y son el vínculo esencial entre cada disciplina del moderno sistema de administración. Estas BPR persiguen el aseguramiento de que todas las actividades del registro cumplen con la legislación (leyes, regulaciones, directivas y lineamientos); el establecimiento de estándares y PNOs; involucrar y asesorar a investigadores en los requerimientos de registro y la implementación de la información para prescribir. Para ello, en esta guía se abordaron los tópicos de: Actividades (nuevos registros y registros existentes); Personal; Locales; Procedimientos; Documentación; Actividad de Post Comercialización; Conformidad; Códigos y Legislación y Comunicación. Por su trascendencia e importancia este enfoque ha sido aplicado a la docencia farmacéutica y en muchas universidades se brindan cursos sobre BPR,^(31,32) en los que se incluyen las regulaciones aplicables para la investigación, desarrollo y comercialización de medicamentos y su interpretación, e inclusive la interrelación con las ARM. También se han publicado libros al efecto.⁽³³⁾ Como puede observarse, hasta aquí, el concepto de BPR se aplica solamente para las organizaciones que desarrollan productos, es decir, para los regulados.

1.4.2. BPR en Función de la Regulación de Medicamentos. En estrecha relación con esta tendencia, el término toma más recientemente una acepción diferente, por cuanto se refiere al sistema de las prácticas de trabajo recomendables para las ARM, en su condición de administradoras de los sistemas reguladores de medicamentos, con los siguientes enfoques:

a) OMS. La IX Conferencia Internacional de ARMs de la OMS, (ICDRA), celebrada en 1999,⁽³⁴⁾ acordó la necesidad de desarrollar e implementar códigos de BPR, incluyendo:

- *Desarrollo de BPR con indicadores apropiados para medir el desempeño.*
- *Evaluación permanente de cómo se alcanza la misión de la ARM y los objetivos de la Regulación de Medicamentos. (Precedido por el claro establecimiento de la misión y objetivos de la regulación de medicamentos para hacerla medible);*
- *Transparencia de los procedimientos reguladores y sus salidas, sobre todo para los afectados por las regulaciones, cuerpos profesionales y el público;*

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

- Puesta a disposición del público de los informes de evaluación de medicamentos y los razonamientos seguidos para tomar decisiones reguladoras debidamente respaldados por la legislación nacional;
- Términos razonables para la evaluación de una solicitud de registro, sin comprometer la seguridad, la eficacia ni la calidad del producto;
- Existencia de consideraciones especiales para hacer expedita la revisión de los medicamentos huérfanos y de especial valor médico o para la Salud Pública;
- Rendición de cuentas de la ARM al gobierno, a los regulados y al público;
- Mecanismos para asegurar la calidad de sus procedimientos.

b) Unión Europea.(UE) Para la Agencia Europea de Evaluación de Medicinas (EMA) las BPR se encuentran fusionadas a la transparencia, por su trascendencia en el correcto desempeño de una ARM, y las refieren como partes de un todo que incluye el: diálogo con las partes interesadas; acceso a los documentos; buenas prácticas de reglamentación y; código de conducta para los expertos europeos y miembros del personal de la EMA.⁽³⁵⁾

c) PERF. Este proyecto del Programa Regional de Aseguramiento de Calidad (PRAQ III) cuyo objetivo es la transposición de las regulaciones y leyes técnicas europeas en las legislaciones de los países de Europa del Este y Central (CEE). En este contexto particular, las BPR se definen como “Un Sistema de Calidad para asegurar que los usuarios de los productos medicinales, los solicitantes y los reguladores están satisfechos con el criterio científico, las opiniones, el establecimiento de los Límites Residuales Máximos, los informes de la inspección, evaluación y documentos relacionados, tomando en consideración los requerimientos legales y las guías para proteger y promover la salud humana y animal”.⁽³⁶⁾ El PERF, en el que la EMA actúa como secretariado, busca la armonización de la implementación de la regulación farmacéutica de la UE con los países CEE y su efectividad. En sus 5 años de duración (1999-2003) aborda áreas como los Sistemas de Gestión de la Calidad (SGC) y aspectos reguladores específicos, lo que se observa en la siguiente tabla:

Tabla No. 5 Etapas y Áreas de Acción del PERF

PERF I(1999-2000)	PERF II (2001-2002)	PERF III (2003)
Farmacovigilancia	Implementación del Nivel/Telemática	Implementación del Nivel
Implementación del Nivel	BPF/ Farmacovigilancia	Evaluación de Expedientes
Calidad, Seguridad Eficacia	Evaluación de Expedientes	BPF/ Medicamentos Veterinarios
Tópicos de Implementación	Sistemas de Calidad	Gestión de Calidad

Fuente: <http://www.perf.eudra.org>.

En el año 2002 realizaron un intenso “benchmarking” para las BPR y los SGC⁽³⁷⁾ con autoevaluaciones y cuestionarios basados en las ISO 9004, considerando que las BPR consisten en los SGC Integrados que permitirán la armonización de los tópicos seleccionados.

Capítulo 1. Revisión Bibliográfica. Aseguramiento de Calidad Farmacéutica y Regulación de Medicamentos

d) **Francia.** La Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Productos de Salud (AFSSAPS) y la EMEA trabajan conjuntamente desde el 2001 en el Comité de Pilotaje de Aseguramiento de Calidad de AFSSAPS.⁽³⁸⁾ Sin embargo en su rendición de cuentas no se refieren a las BPR.

e) **Cuba.** En nuestro país existen regulaciones propias de Buenas Prácticas dirigidas a varios procesos de la investigación desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos desde inicios de la década de los 90, basadas en los criterios científicos del momento, las tendencias internacionales y fundamentalmente en los lineamientos de la OMS.⁽³⁹⁾ Sin embargo, ninguna referida a cómo regular y a cómo debe ser el desempeño de la ARM para lograr su efectivo accionar. Existen, no obstante un conjunto de situaciones externas e internas que condicionan la necesidad de acometer este trabajo, ya que el CECMED se encuentra en una fase superior de su desarrollo y enfrenta nuevos retos que la obligan a una acelerada evolución para ocupar la posición de vanguardia que le corresponde, conforme el momento actual del país en la investigación, producción y comercialización de productos farmacéuticos y biotecnológicos y su creciente papel en actividades reguladoras internacionales vinculadas, sobre todo con la OMS. Entre ellas se destacan:

- Los acuerdos de la IX ICDRA, de la OMS para desarrollar e implementar códigos de BPR por las ARM;
- La promulgación en Octubre del 2000, de la Política Farmacéutica Nacional Relacionada con el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos y Diagnosticadores,⁽⁴⁰⁾ exhaustiva proyección para el perfeccionamiento del trabajo regulador que requiere como tal de herramientas legales y normativas para su adecuada implementación como son las BPR;
- Los satisfactorios resultados de la Inspección Completa al CECMED y al cumplimiento de sus Funciones Básicas para la Regulación y Control de Vacunas realizada por la OMS en el 2000, que representa un elevado compromiso de mantener y optimizar resultados con una mejor organización y enfoque regulador,
- El inicio de actividades de armonización de la reglamentación para el registro de medicamentos que se inició en el año 2001 con la ARM de Venezuela.

En general resulta evidente que no se dispone en el ámbito internacional de medicamentos ni en nuestro país, de regulaciones escritas sobre BPR, lo cual no quiere decir que las ARM trabajen sin prácticas adecuadas o sin buenos SGC; sino que carecen de la estructuración como un código o conjunto de requisitos, como una herramienta metodológica semejante a las existentes sobre otras materias en el aseguramiento de calidad farmacéutico.

Capítulo 2. Materiales y Métodos.



Capítulo 2
MATERIALES Y METODOS