

Orientación práctica para conducir una revisión de sistemas reguladores de medicamentos.

(Basado en la herramienta de recaudación de datos OMS para las
revisiones de sistemas reguladores de medicamentos)

BORRADOR

**Documento de trabajo adaptado conforme a requerimientos del Proyecto de
“Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia de OPS”.**

Documento base: Practical Guidance for Conducting a Review (based on the WHO
Data Collection Tool for the Review of Drug Regulatory Systems)

OPS
2009

Proyecto: Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia de OPS, EM/THR

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Información Práctica para conducir una revisión de sistemas reguladores de medicina. (Basado en la herramienta de recolección de data OMS para las revisiones de sistemas reguladores de medicina)/Alain Prat.

(Series de Soporte Regulatorio, No. 12)

©Organización Mundial de la Salud 2008

BORRADOR

Tabla de contenidos

Introducción	
1. Información general - Módulo 1	
2. Sistema Nacional de Regulación - Módulo 2	
3. Autoridad Reguladora Nacional - Módulo 3	
4. Autorización de comercialización - Módulo 4	
5. Licenciamiento de fabricantes - Módulo 5	
6. Vigilancia y control posteriores a la comercialización - Módulo 6	
7. Farmacovigilancia - Módulo 7	
8. Ensayos clínicos - Módulo 8	
9. Inspecciones regulatorias y actividades de fiscalización- Módulo 9	
10. Laboratorio de control de calidad - Módulo 10	
Abreviaturas	
Anexos	
Anexo 1: Términos de referencia para el equipo de evaluación	
Anexo 2: Perfil de evaluadores regulador recomendado	
Anexo 3: Ejemplo de un acuerdo de confidencialidad	
Anexo 4: Ejemplo para evaluadores de una declaración de no conflicto de intereses	
Anexo 5: Proyecto de programa de una evaluación reguladora	
Anexo 6: Lista de instituciones a visitarse y miembros del personal a ser reunido	
Anexo 7: Ejemplo del contenido de un formato de informe de evaluación	
Anexo 8: Ejemplo de formato de un plan de acción correctiva	
Anexo 9. Ejemplo de formato de un informe de implementación	
Anexo 10. Indicadores cuantitativos para propósitos reguladores	
Anexo 11. Fuente principal de evidencia documentada	

Introducción

La función de la Organización Mundial de la Salud en la regulación de medicamentos esta basada en su mandato constitucional y varias resoluciones de la Asamblea Mundial de la Salud. Estos requieren a la OPS/OMS que apoye a los Estados Miembros en sus esfuerzos para implementar políticas de medicamentos y programas nacionales, para asegurar la equidad de acceso a medicamentos esenciales, seguridad y calidad, y el uso apropiado de medicamentos. Más específicamente, la OPS/OMS es requerida para proveer orientación y apoyo para establecer mecanismos reguladores eficaces de medicamentos nacionales, para asegurar que los medicamentos disponibles son de buena calidad y para luchar contra medicamentos falsificados.

La experiencia en países desarrollados ha mostrado que el desarrollo de las capacidades reguladoras ocurre en fases, durante un largo período de tiempo. Factores como el nivel de desarrollo del sector farmacéutico, la disponibilidad de recursos humanos capacitados, infraestructura, el tamaño y sofisticación de la autoridad reguladora y recursos financieros influyen en que las funciones de regulación pueden llevarse a cabo.

Los países en desarrollo que dependen totalmente de productos importados y que cuentan con limitado personal calificado y otros recursos, necesitarán por lo tanto comenzar con actividades prioritarias limitadas, ampliándolas gradualmente conforme su sector farmacéutico se desarrolla y recursos empiezan a estar disponibles.

La regulación deficiente o inadecuada puede conducir en los medicamentos la prevalencia de estándares deficientes, falsificados, nocivos e ineficaces en los mercados nacionales y en el comercio internacional. Esto puede resultar en un gran daño a la salud de los consumidores individuales e incluso a la salud de una población mayor. Por consiguiente, los países continuamente deben fortalecer responsabilidades claves de regulación de medicamentos para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de medicamentos y la exactitud de la información sobre el producto.

Los países deben evaluar su desempeño reguladora de medicamentos usando indicadores que se enfocan en las estructuras, procesos y resultados. Deben identificar toda fortaleza o debilidad con motivo de considerar opciones reguladoras alternativas, eligiendo las más apropiadas y prácticas.

La herramienta de recaudación de datos de la OMS para la revisión de sistemas reguladores de medicamentos ha sido diseñada para ayudar a las autoridades reguladoras a desempeñar tal evaluación. **En la Región de la Americas, esta herramienta ha sido adaptada a las necesidades del proyecto de Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia.**

Principios de la regulación de medicamentos

Las estructuras de regulación de medicamentos que existen hoy (leyes, agencias reguladoras, juntas de evaluación, laboratorios nacionales de control de calidad (LNCC), centros de información de medicamentos, etc.) han evolucionado con el transcurso del tiempo. La regulación de medicamentos es una política pública en respuesta a los problemas o necesidades percibidas de la sociedad. Cada país establece su propio marco regulador y prioridades según los riesgos para la salud existentes y esperados y debe adaptarse continuamente a las cambiantes necesidades. En consecuencia, las leyes deben actualizarse para mantener el ritmo con los cambios en el ambiente en el cual se aplican.

Uno de los conceptos claves que crece con popularidad es la de combinar las actividades post autorización y pre autorización en el manejo y reducción de riesgos de productos farmacéuticos. Esto también debe ser considerado por los países cuando se elabora e implementa un marco regulador extenso.

Leyes, normas y estructuras

Las herramientas legales forman la base de regulación de medicamentos. Algunas leyes de medicamentos tradicionalmente omiten o exoneran ciertas áreas de la actividad farmacéutica como su alcance de control, dando lugar a una brecha reguladora. Para proteger al público de medicamentos y prácticas nocivas y dudosas, las leyes deben ser lo suficientemente extensas para cubrir todas las áreas de la actividad farmacéutica en el país.

Mientras las leyes proporcionan las bases para la regulación de medicamentos, herramientas reguladoras tales como las normas y guías de orientación equipan a las autoridades reguladoras de medicamentos con el sentido práctico de implementar las leyes pertinentes. Normas y guías de orientación deben ser establecidas en forma escrita para todas las funciones de regulación. Estas herramientas luego deben ser usadas para guiar la práctica reguladora, así como también disponerlas públicamente al alcance de todas las partes involucradas para dar transparencia a los procesos reguladores.

Estructuras de las autoridades reguladoras de medicamentos

La regulación de medicamentos abarca una variedad de funciones, tales como licenciamiento, inspección de establecimientos de fabricación y canales de distribución, controles de importación y exportación, evaluación y registro de productos, farmacovigilancia, control de calidad, control de promoción y publicidad y control de ensayos clínicos. Cada una de estas funciones se dirige a un diferente aspecto de la actividad farmacéutica y todos ellos deben actuar al unísono para la eficaz protección de los consumidores.

En algunos países, todas las funciones relacionadas con la regulación de medicamentos están bajo la jurisdicción de un único organismo, el cual tiene autoridad total en la autorización y control de estas funciones, así como asume la responsabilidad de su eficacia. En otros casos, las funciones de regulación se les asignan a dos o más organismos, en los mismos o diferentes niveles del gobierno. Dos temas relevantes y de gran impacto se encuentran en el diseño estructural de las autoridades reguladoras de medicamentos que pueden presentar problemas en la eficacia reguladora - **la fragmentación y la delegación no coordinada**. Por lo tanto las estructuras reguladoras deben estar diseñadas de tal manera que aseguren que un organismo coordinador central tenga responsabilidad y control general de todos los aspectos de la regulación de medicamentos para el país en su totalidad.

Las autoridades reguladoras de medicamentos (ARNs), en algunos países cumplen funciones no reguladoras tales como la fabricación y la obtención y/o entrega de servicios. Conflictos de intereses en los mandatos y asignación de recursos pueden ocurrir entre estas múltiples funciones y deben ser manejadas adecuadamente.

La sostenibilidad financiera de las ARNs es un factor fundamental en la continua implementación de las diversas funciones de regulación de los medicamentos. Los honorarios cobrados por los servicios reguladores y la subvención del gobierno son dos maneras diferentes de financiar a las autoridades reguladoras de medicamentos. El gobierno por lo tanto debe estar comprometido plenamente para asegurar la sostenibilidad financiera de la regulación de medicamentos.

Uno de los mayores problemas que afectan a las ANRs es la escasez de personal capacitado. Pueden considerarse varias estrategias para aliviar la limitación de los recursos humanos: mejor planificación de recursos humanos; compartir recursos internacionales en la educación y capacitación, información y vigilancia de mercados; instituir incentivos, priorizar y simplificar los procesos de trabajo, así como también la ampliación y enriquecimiento de los trabajos.

Implementando regulación de medicamentos

Varias áreas de regulación de medicamentos tales como el sector informal, vigilancia pos-comercialización y control de la información del medicamento, reciben relativamente pequeña atención en el proceso de implementación. Productos falsificados, de calidad dudosa, información defectuosa y reclamos exagerados de eficacia, suelen ser encontrados en el sector informal. Los fabricantes no autorizados, importadores, mayoristas, minoristas e incluso los individuos comprometidos en el negocio farmacéutico presentan retos mayores para la regulación de medicamentos. No importa cuán a fondo se realice la evaluación pre comercialización, es sólo una de las funciones necesarias si la eficacia y, lo que es más importante, la seguridad de medicamentos es garantizada. También funciones de vigilancia pos-comercialización tales como la farmacovigilancia, las pruebas de control de calidad y la reevaluación de los productos registrados, deben representar áreas prioritarias en regulación de medicamentos.

La información del medicamento es distribuida tan ampliamente como los propios medicamentos. Los sistemas de regulación de la información de medicamentos incluyen aprobaciones previas y autorregulación. Sin embargo, monitorear la exactitud y lo apropiado de la información es generalmente insuficiente y la efectividad del sistema regulador existente se desconoce.

Monitoreo y evaluación

El proceso regulador debe ser rutinariamente y sistemáticamente monitoreado para identificar problemas en el proceso y determinar si esas actividades llevadas a cabo son consistentes con el procedimiento de acción propuesto. Varios enfoques tales como las auditorías internas, las revisiones de cuerpos supervisores y arbitrajes pueden usarse para evaluar el desempeño de la ANR. Estos enfoques pueden complementarse con la evaluación del desempeño e identificar áreas de posible mejoramiento.

Proceso de evaluación reguladora de medicamentos

La evaluación reguladora debe ser comprendida como parte de un proceso global de mejoramiento. Es el paso preliminar para una autoridad, un país o una organización para identificar sus brechas y debilidades. Los resultados deben proporcionar la base para desarrollar estrategias y planes globales para el mejoramiento de su estructura, capacidades y eficiencia.

La OPS/MS puede participar en este proceso al proporcionar pericia para realizar esta evaluación como también apoyar la implementación de medidas correctivas necesarias. Por lo tanto puede contribuir a un aumento global en el nivel de calidad de las organizaciones cuya responsabilidad son los productos médicos.

El alcance de la evaluación reguladora puede variar con respecto a sus objetivos. Una evaluación global del sistema regulador revisará todas las organizaciones responsables para

cada tipo de producto farmacéutico. Algunas evaluaciones se centrarán en funciones horizontales tales como las inspecciones reguladoras para todas las categorías de productos o algunas funciones verticales tales como la revisión de la autorización, licenciamiento y funciones de vigilancia para una categoría especial del producto. Algunas evaluaciones también serán orientadas a la organización/estructura al revisar todas las funciones desempeñadas por una autoridad específica.

Cada evaluación reguladora debe organizarse paso a paso de la siguiente manera: planificación, preparación, sitio a visitar, informe, plan de acción y seguimiento. Los diferentes pasos pueden variar dependiendo en la clase de evaluación realizada (autoevaluación o evaluación externa).

El proceso descrito a continuación fue desarrollado por la OMS para sus propias evaluaciones de sistemas reguladores. Puede adaptarse para satisfacer las necesidades u organizaciones particulares.

- **Expresión de una necesidad**

Una evaluación siempre debe basarse en una necesidad expresada. Esta necesidad puede ser formal, por ejemplo, una solicitud oficial de un país a la OPS/OMS, o informal, en el caso de autoevaluación. Puede ser interno, por ejemplo, siguiendo un programa de gestión de calidad, o externo, si el Ministerio de Salud pide la evaluación de una de sus autoridades reguladoras. Esto es un gran paso porque tiene impacto sobre el resto del proceso: la definición del alcance, objetivos, etc. Después de esta solicitud, los términos iniciales de referencia y evaluación deben redactarse (ver Anexo 1).

- **Equipo de evaluación**

Un equipo de evaluación que comprende al menos dos evaluadores debe ser designado para emprender la evaluación. El criterio para esta selección en el caso de OPS se basa en el Procedimiento operativo estandarizado de selección de expertos que se basa en criterios de formación académica, experiencia laboral y conocimientos en gestión (ver Anexo 2). Los evaluadores deben pertenecer a un grupo independiente externo a la organización evaluada y no estar involucrados en los procesos revisados. Es recomendado que donde se reclutan expertos externos, se les solicite firmar un acuerdo de confidencialidad (ver Anexo 3) y una declaración de no conflicto de intereses (ver Anexo 4).

Los evaluadores deben seleccionarse considerando su formación académica y experiencia laboral en el área a ser evaluada. Si el equipo de evaluación está integrado por varios evaluadores, un líder del equipo debe nombrarse así como un "relator" a cargo de tomar notas y mantener la documentación recopilada durante la evaluación. Generalmente un representante designado del país o de la organización evaluada acompaña al equipo de evaluación durante su evaluación.

Si la organización que solicita la evaluación no es la organización evaluada, la composición del equipo final debe acordarse entre las dos organizaciones.

- **Preparación**

Los términos de referencia de la evaluación deben ser discutidos, consolidados y estar de acuerdo entre el equipo de evaluación y el solicitante.

La duración de la visita de revisión depende del tipo de evaluación y usualmente debe durar de cuatro a cinco días hábiles. Puede ser más largo según el alcance de la evaluación.

Una fecha precisa de la evaluación debe planificarse en colaboración con todas las partes involucradas.

El equipo de evaluación debe empezar recopilando información sobre la autoridad reguladora. Una solicitud para la documentación debe ser enviada al país/organización con antelación para preparar la evaluación. La información útil puede recopilarse de evaluaciones anteriores. El equipo de evaluación debe empezar revisando la información recopilada y completar la herramienta de recaudación de datos de la OPS/OMS. Es aconsejable usar herramientas electrónicas para recopilar información durante las fases de preparación, evaluación e informe.

Basado en esta información, el líder del equipo debe preparar una agenda borrador mencionando las diferentes organizaciones, actividades a ser evaluadas (ver Anexo 5) y la persona responsable a ser visitada para cada actividad (ver Anexo 6).

- **Visita**

Antes de iniciar la evaluación y establecer cualquier reunión, el equipo de evaluación debe hacer un resumen de la misión a los funcionarios de nivel superior de la organización, los cuales en la mayoría de los casos serán el Ministerio de Salud o la Dirección General de una Autoridad Nacional Reguladora.

- **La sesión de apertura**

Antes de la visita, una reunión de apertura debe ser organizada para definir los aspectos prácticos de la evaluación, revisar el plan, comprobar la disponibilidad de personal y para estar de acuerdo con el horario de evaluación.

- **Realizando la evaluación**

Durante la visita, el equipo de evaluación debe recopilar la información requerida sobre la organización bajo evaluación en la secuencia elaborada en la herramienta de recaudación de datos de la OPS/OMS. En general los evaluadores deben pedir la documentación, revisar los registros, entrevistar al personal y formular observaciones. Los datos deben recopilarse y la información debe ser registrada directamente en la herramienta. Deben identificarse brechas y debilidades. Recomendaciones preliminares pueden ser discutidas con los miembros de la organización.

En ciertos asuntos o temas, los evaluadores también pueden hacer entrevistas fuera de la organización de la ARN o de la institución evaluada, por ejemplo, los representantes de usuarios directos o actores claves (industria, sociedad civil, ONG, etc.), en orden de recoger opiniones o información sobre cómo la ARN se percibe u opera.

Los evaluadores deben revisar muestras de registros para verificar tanto la regulación, la orientación del documento o procedimientos internos de la organización que están siendo implementadas.

Al finalizar cada día de trabajo, el equipo de evaluación debe ser convocado para que organice una sesión de rendición de cuentas sobre el resultado provisional de su evaluación para así discutir los principales resultados identificados.

- **La sesión de clausura**

Al final de la visita, el equipo de evaluación debe preparar un informe preliminar detallando el alcance de la evaluación, fortalezas y debilidades identificadas y recomendaciones sobre las medidas correctivas que deben ser emprendidas.

El equipo de evaluación luego debe organizar una sesión de clausura con el personal de la autoridad reguladora que ha sido evaluada. El tiempo estimado para esta sesión de clausura es la mitad de un día. Durante esta sesión de clausura, las principales brechas deben ser presentadas y las recomendaciones propuestas por el equipo de evaluación deben ser discutidas. El equipo de evaluación y el personal de la organización deben poder llegar a un acuerdo común sobre las recomendaciones. El informe de evaluación preliminar debe estar basado en la discusión con el personal de la autoridad reguladora.

Después de esta discusión, un plan de acción preliminar debe ser elaborado por el equipo de evaluación y funcionarios superiores de la organización para especificar cómo deben ser implementadas las recomendaciones.

Puede suceder que los evaluadores y el personal evaluado no estén de acuerdo en ciertos temas (brechas identificadas, medidas correctivas recomendadas, etc.). En tal evento, los evaluadores deben referirse a la evidencia documentada, que este menos sujeta a disputa y debe proporcionar un punto de referencia. Los evaluadores siempre deben tener presente que el contenido desarrollado del informe es distinto del plan de acción, el cual se basa en un compromiso entre el equipo de evaluación y la organización evaluada.

- **Seguimiento**

Un borrador (ver Anexo 7) conteniendo los resultados, las brechas y recomendaciones debe ser hecho por el equipo de evaluación y ser presentado a la organización evaluada oportunamente y permitir comentarios. El plan de acción preliminar de las medidas correctivas (ver Anexo 8) debe anexarse al borrador.

Este borrador debe ser revisado por la organización evaluada que puede responder con comentarios técnicos o proponer algunas enmiendas al informe del equipo de evaluación.

El informe debe ser enmendado si es necesario y finalizado por el equipo de evaluación. Luego el informe final debe ser presentado oficialmente a la organización evaluada y/o solicitante, si son diferentes.

- **Siguiendo la evaluación reguladora**

Conforme al informe final, la organización evaluada debe preparar un plan de acción final de medidas correctivas. Este plan de acción debe tomar un formato operativo con la lista de medidas correctivas que se tomarán, fechas límite o plazos probables para su conclusión y un trabajo claro de responsabilidades para la conclusión de estas acciones. Aspectos financieros o recursos requeridos pueden agregarse a este plan o mencionarse por separado.

Luego las acciones necesarias deben ser emprendidas por la organización con o sin el apoyo de intervenciones externas. La implementación del plan de acción debe ser revisado y documentado usando el formato de plan de implementación (ver Anexo 9).

Diferentes categorías de evaluaciones

Siguiendo los diferentes pasos en el proceso de evaluación, diferentes evaluaciones reguladoras pueden realizarse durante un cierto período de tiempo.

La evaluación preliminar

Una evaluación preliminar puede ser organizada para tener un panorama global del sistema e identificar las brechas o deficiencias principales.

La evaluación de seguimiento

La evaluación de seguimiento puede ser organizada en una segunda etapa después que una evaluación preliminar y después que las medidas correctivas han sido implementadas. Esto puede ser usado para verificar la eficacia de las acciones emprendidas o revisar el nivel de implementación.

Diferentes evaluaciones reguladoras pueden ser realizadas basadas en su alcance (**no aplica para ANR de Referencia**), por ejemplo, una evaluación especializada puede centrarse en:

- funciones reguladoras específicas (licenciamiento, inspección, laboratorio, etc.) o
- productos específicos (proceso de toma de decisiones para otorgar una autorización de mercado a un producto farmacéutico dado).

Duración de evaluación

La duración de una evaluación de sistemas reguladores variará de un tipo de evaluación a otra, el nivel de madurez de la autoridad reguladora de medicamentos y también dependiendo de las diversas funciones que tienen que ser evaluadas. El tiempo asignado debe basarse en factores como el tamaño de organización y número de ubicaciones. La duración de una evaluación dependerá también de la frecuencia de la auditoría.

Metodología de evaluación

La metodología de evaluación esta basada en varios conceptos que deben tenerse presente y ser seguidos.

Una evaluación no debe basarse en impresiones, sentimientos o cualquier consideración subjetiva. Además, es importante para los evaluadores apoyar sus observaciones con evidencia objetiva. Leyes o regulaciones publicadas deben ser recolectadas y cualquier referencia a los procedimientos internos o instructivos/procedimientos operativos estándar deben ser citados. Estos documentos se usarán después como la base para las recomendaciones propuestas y ayudarán a demostrar lo adecuado de las proposiciones al abordar cualquier brecha identificada.

La evidencia puede ser recolectada por diferentes medios tales como:

- entrevista del personal,
- lectura de documentos,
- revisión de manuales,
- estudio de registros,
- lectura de informes,
- visualización de archivos,
- análisis de datos,

- observación de actividades,
- revisar condiciones.

La evidencia recolectada mediante entrevistas debe, siempre que sea posible, ser confirmados por más medios objetivos. Los indicios investigacionales que apuntan a posibles deficiencias o brechas deben investigarse a fondo. Los evaluadores deben revisar la evidencia recolectada y documentar las brechas identificadas.

Los evaluadores no deben limitar sus actividades para verificar si un documento o ley está presente o ausente. Deben proseguir sus actividades para encontrar evidencia, ya sea en documentos, procedimientos, lineamientos o leyes que se han implementado.

Por ejemplo, una ley podría haberse publicado sin que una regulación haya sido adoptada después o explicada adecuadamente a otros actores relevantes a través de un documento de orientación. La misma metodología se aplica a procedimientos administrativos: un procedimiento podría haberse establecido pero no implementado. En tales casos, los evaluadores deben tomar muestras de los registros para comprobar en qué medida el procedimiento se ha implementado.

La evaluación reguladora es una manera de mejorar un sistema regulador y puede ser realizada dentro de la organización por personal interno, por un experto externo o por un tercero. Esto no debe entenderse como medios para hacer cumplir procedimientos específicos, normas o personas obligadas a actuar en una manera específica.

BORRADOR

1. Información general - Módulo 1

Objetivo:
Suministrar información general y práctica sobre la evaluación.

Este modulo debe ser completado para suministrar información general sobre el país en el cual la autoridad reguladora será evaluada.

1.1 Información sobre el país

La fuente de información (demográfico, socioeconómico, estadístico, etc.) puede ser encontrado para un país específico en los indicadores estadística/país de la OPS/OMS. Se recomienda que se recopile información en los siguientes temas:

- Indicadores generales:
 - Población total (en miles)
 - Tasa de crecimiento de población anual (%)
 - Población en zonas urbanas (%)
 - Ingreso nacional bruto per cápita (internacional \$)
 - Población debajo del umbral de pobreza (% de la población que vive con menos de \$1 al día)
 - Per cápita en dólares internacionales
 - Sistemas de Salud
- Indicadores de sistemas de atención de salud
 - Médicos (número) y Médicos (densidad por 1 000 habitantes)
 - Enfermeras (número) y Enfermeras (densidad por 1 000 habitantes)
 - Dentistas (número) y Dentistas (densidad por 1 000 habitantes)
 - Farmacéuticos (número) y Farmacéuticos (densidad por 1 000 habitantes)
 - Agentes Sanitarios de la Comunidad (número) y Agentes Sanitarios de la Comunidad (densidad por 1.000 habitantes)

Los evaluadores deben mantener presente este conjunto de información básica: debe ser de ayuda para ellos durante la evaluación y al elaborar el plan de acción para proporcionar recomendaciones adecuadas en relación a la situación del país.

1.2 Información sobre la evaluación

Este capítulo también debe tratar con la evaluación realizada, la finalidad, el alcance y el equipo de evaluación. Esta parte debe proporcionar una comprensión clara del enfoque de la evaluación.

2. Sistema Nacional de Regulación - Módulo 2

2.1 Organización

Objetivo:

Dar un panorama del sistema regulador nacional en el sector de productos farmacéuticos.

Los evaluadores deben identificar todas las instituciones, cuerpos autónomos, organismos profesionales, organismos reguladores, instituciones de salud y cualquier tercero involucrado en la definición, implementación, conformidad, cumplimiento y fiscalización relacionada con la regulación de productos farmacéuticos. El nivel de la intervención como el nivel central (Ministerio de Salud (MS), Organismos Nacionales Reguladores), estado/provincia (Autoridad Reguladora Regional) o nivel de distrito o comunidad (autoridad local) debe ser identificado para cada una de las instituciones antedichas.

Finalmente, los evaluadores deben poder identificar las funciones reguladoras por la que cada institución es responsable y las categorías de productos regulados. Este tipo de mapeo como matriz puede ser presentado para una comprensión más clara (ver cuadro 1).

Nombre del país	Medicamentos	Medicamentos herbarios	Medicamentos tradicionales	Cosméticos
Fabricantes, licenciamiento de canales de distribución	MS	MS	MS	
Otorgamiento de autorizaciones de comercialización	ARN	ARN	ARN	
Desempeño de inspecciones reguladoras	MS	MS	MS	
Pruebas de laboratorio de control de calidad	LNCC	LNCC	LNCC	
Vigilancia de seguridad de productos comercializados	Centro de Vigilancia nacional			
Controles de ensayo clínico	CEI			

Cuadro 1: Ejemplo de participación institucional en el campo de productos farmacéuticos

En esta etapa, los evaluadores deben empezar a identificar qué organización es responsable de coordinar todas las instituciones involucradas y comprender lo que significa que las actividades reguladoras estén siendo coordinadas.

2.2 Base legal para el establecimiento del sistema regulador

Objetivo:
Adquirir una comprensión general de la base legislativa y terminología legal.

El término "legislación" se refiere a las leyes escritas, a menudo denominadas como Decretos o Reglamentos, que son promulgados por el Parlamento (el brazo legislativo del Gobierno). Las regulaciones son preparadas bajo la autoridad de un Decreto, denominado como el "Acto legislativo".

Las regulaciones son promulgadas por el organismo a quien la autoridad a delegado para hacer regulaciones en el "acto legislativo", por ejemplo, consejo de administración, ministerio, etc.

Directrices son documentos departamentales que son usados para interpretar la legislación y/o una regulación. Aunque pueden derivarse de la legislación, a menudo son usadas para asesorar sobre cómo cumplir con una regulación. La condición legal de estas directrices puede variar de un país a otro pero en todos los casos no tendrán el mismo nivel de empoderamiento como un acto legislativo. El país debe establecer un proceso para demostrar que los requisitos aplicables en cuanto a los productos farmacéuticos se han publicado oficialmente y están públicamente disponibles para los actores asociados que los implementarán.

Es importante para los evaluadores comprender cómo las diferentes piezas de la legislación se redactan y qué organizaciones/instituciones se consultan durante este proceso, por ejemplo, público general, industria, organizaciones no gubernamentales (ONG) y otras partes interesadas.

Los evaluadores deben identificar casos donde las disposiciones legales relevantes han sido definidas pero las regulaciones no han sido promulgadas y publicadas, que implican incertidumbre legal y potencial malentendido o mala interpretación.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Organigrama del Ministerio de Salud
- Reglamentos, leyes, decretos o circulares que establecen el sistema regulador.

Referencia

How to Develop and implement a national medicine policy, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2001.

3. Autoridad Reguladora Nacional - Módulo 3

Objetivo:

Revisar la base legal, estructura organizacional existente, recursos asignados y buenas prácticas reguladoras ya implementadas.

Usando los resultados mencionados en el capítulo anterior, los evaluadores deben revisar a todas las autoridades/instituciones que realizan funciones reguladoras. En primera instancia, los evaluadores deben centrarse en la autoridad reguladora nacional, si existe. En algunos casos los evaluadores tendrán que evaluar a las autoridades regionales o locales. Debido a limitantes de tiempo, recursos humanos o financieros, el equipo de evaluación puede tener que decidir si muestrean un número limitado de autoridades regionales o locales.

Donde estén siendo evaluadas múltiples autoridades reguladoras, este módulo debe completarse para cada autoridad reguladora. En todos los casos, si se involucra a más de una institución, los evaluadores deben verificar si la legislación proporciona una clara coordinación/nexo y evita superponerse de sus respectivas jurisdicciones como también debe buscar cualquier área potencial huérfana.

3.1 Base legal

Los evaluadores deben revisar los requisitos legales vigentes y si es adecuado, las regulaciones promulgadas para mejorar la legislación.

Los evaluadores deben establecer los términos de referencia, funciones, responsabilidades, poderes y estructura de la autoridad planteada en la legislación. Además debe establecer el alcance legal de las competencias asignadas a las autoridades reguladoras, y en particular si la ARN tiene cualquiera de los siguientes poderes reguladores:

- autorizar, suspender, enmendar o retirar del mercado autorizaciones para medicamentos
- autorizar u obligar el retiro de productos inseguros
- controlar la importación y exportación de productos farmacéuticos
- registrar los nombres de personal farmacéutico
- licenciamiento de establecimientos y suspender o retirar estas licencias
- inspeccionar los establecimientos donde tienen lugar actividades del producto farmacéutico regulado
- tomar muestras de un producto farmacéutico y solicitar su testeo
- autorizar, suspender o detener ensayos clínicos
- participar en (o delegar responsabilidad de) vigilancia de seguridad de productos comercializados
- controlar la promoción de productos farmacéuticos
- Monitorear el mercado y asegurar que los requerimientos del producto farmacéutico son implementados

- facturar y cobrar honorarios para los servicios reguladores

Los evaluadores también deben identificar el rango de productos a ser monitoreados por el ARN: medicamentos humanos/veterinarios, dispositivos médicos, medicamentos herbarios y tradicionales, etc.

Este alcance legal puede ser levemente diferente de las actividades ya conducidas por el ANR. Deben observarse diferencias significativas.

Para cada una de estas actividades reguladoras vea el módulo a continuación antes de continuar la evaluación.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Reglamentos, leyes, decretos o circulares que establecen la Autoridad Reguladora Nacional,
- Visión del ARN,
- Misión del ARN.

3.2 Gobernación Corporativa

En orden a repartir sus responsabilidades eficazmente, la ARN debe funcionar dentro de una organización administrativa que garantiza su independencia de acción. La gerencia del ARN debe ser organizada para considerar los siguientes tres componentes:

- organización de trabajo diario
- establecimiento de una estrategia de desarrollo
- evolución del entorno científico

Las funciones, roles y responsabilidades de los diferentes órganos creados dentro de la ARN deben definirse claramente y establecerse los canales de comunicación.

Evidencia documentada para ser estudiado

- Plan corporativo, plan estratégico o el plan gerencial

3.3 Desarrollo institucional

Basado en su declaración de misión y visión que ha sido creada de acuerdo con política del gobierno, la ARN debe establecer una estrategia de desarrollo coherente que puede ser implementada y actualizarse regularmente. La ARN debe elaborar objetivos para las funciones reguladoras realizadas y monitorear el logro de tales objetivos usando indicadores apropiados que pueden ser cuantitativos o cualitativos, por ejemplo:

- número de solicitudes recibidas (por año)
- número de autorizaciones de comercialización concedidas (por año)
- porcentaje de registros otorgados en un plazo de 6 meses y comparado con el número de solicitudes presentadas.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Plan de desarrollo institucional de la ARN
- Objetivos de la ARN

- Indicadores principales de la ARN

3.4 Organización y estructura

Los evaluadores deben identificar como la organización se establece para llevar a cabo las funciones de regulación, es decir, determinar si la misma función es delegada o descentralizada y en particular a qué nivel del país (central, regional o local). Si diferentes organizaciones están involucradas a diferentes niveles del estado, los evaluadores deben revisar el nexo entre estas organizaciones y en particular cómo el intercambio de información esta establecida y administrada.

3.5 Sistema de gestión de calidad

En esta sesión los evaluadores deben revisar el sistema de gestión de calidad de la ARN para todas las funciones reguladoras. Históricamente la inspección reguladora y el laboratorio de control de calidad son funciones que han sido sometidas a los procedimientos de garantía de la calidad antes de otras funciones. Los evaluadores deben determinar si la puesta en práctica del sistema de gestión de calidad representa un reto global para el ARN en vez de construir puentes entre las "islas" de los sistemas de calidad parciales.

Los evaluadores deben usar el cuestionario que se aplica a todas las actividades operacionales de la ARN. Preguntas más específicas se proporcionan en la herramienta en los siguientes capítulos sobre funciones de inspecciones reguladoras y en funciones de laboratorio de control de calidad.

El número de personal empleado en las actividades del sistema de gestión de calidad también debe ser considerado por los evaluadores.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Designación de gerente de calidad y descripción del trabajo
- Manual de calidad
- Procedimiento para control de documentación (manual, procedimientos y registros)
- Manejo de revisión de registros
- Política de calidad y objetivos
- Plan de calidad
- Indicadores de calidad (plazo, notificación)
- Lista de procedimientos y formularios internos
- Procedimiento para planificación, implementación de auditoría interna y seguimiento con acciones correctivas
- Informes de auditoría y seguimientos
- Procedimientos para investigación de no-conformidad y registros.
- Procedimientos para tratar quejas y registros.
- Procedimiento para la iniciación, decisión e implementación de las medidas correctivas y preventivas y controlar eficiencia y registros

3.6 Financiamiento

Los evaluadores deben identificar si la ARN tiene una base de financiamiento sustentable. Deben determinar si la ARN es financiada por el gobierno, por los honorarios recaudados por los servicios provistos, por fuentes de donación o mediante una mezcla de fondos. La disponibilidad de un presupuesto adecuado es esencial para proporcionar sueldos para atraer personal con la capacitación y experiencia requerida, así como también para los establecimientos e infraestructura necesaria. Los evaluadores deben determinar si la ARN tiene la autoridad para facturar, recolectar y utilizar internamente los fondos que se generan para los servicios reguladores provistos.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Lista de honorarios aplicables para licenciamiento, registro o autorización
- Presupuesto de la ARN
- Acuerdos de financiamiento

3.7 Manejo de recursos humanos

Los evaluadores deben revisar el organigrama de la ARN y revisar los deberes, funciones y responsabilidades del personal técnico y científico clave. Esto puede hacerse al estudiar las descripciones de puestos.

Algunos ejemplos de las funciones claves para revisar y las personas a entrevistar se dan a continuación:

- Director general/gerente general/jefe de la ARN
- Directores de departamento/unidad/sección involucrados en funciones reguladoras
- Gerente de calidad o representante
- Director de departamento/unidad/sección involucrados en funciones de apoyo (informática, logística, administración, finanzas, etc.)

Los evaluadores no deben limitar su investigación solo al personal clave: deben identificar y revisar la descripción del puesto de cada personal técnico o científico involucrado en cada función de reguladora.

En los siguientes módulos los evaluadores tendrán la oportunidad de verificar si las funciones descritas en la descripción del puesto son aquellas en realidad realizadas.

La entrada de carga de trabajo de la organización debe ser buscada cuando se hacen planes para el desarrollo y capacitación de recursos humanos. Especial atención debe darse para definir la educación mínima, experiencia y requisitos de capacitación para cada categoría del funcionario. Prioridad también debe darse a la organización de planificación de carreras y formación de equipos en el servicio gubernamental y evaluación de la necesidad de asistencia externa, pericia u otros tipos de servicios de apoyo.

Los evaluadores deben seguir este enfoque general para la ARN al revisar y completar las secciones de recursos humanos de cada función reguladora, incluidas la educación, experiencia y capacitación del personal empleado para realizar las actividades reguladoras. En este contexto, la educación se refiere a grados, certificación y licenciamiento ganados como resultado de escolaridad formal o cursos de estudio en una institución de enseñanza superior (por ejemplo, magíster, doctorado, licenciatura, diplomado u otros). La

capacitación se refiere en general a los programas cortos, centrados sobre temas específicos (por ejemplo, programa de capacitación de dos semanas sobre BPF). La experiencia incluye participación directa en las actividades que proporcionan pericia adicional en un área específica.

Los siguientes indicadores pueden ser usados por los evaluadores para evaluar los procesos de recursos humanos y en particular el recambio y eficacia del proceso de contratación:

- Número total de empleados de la ARN
- Número de personal científico
- Número de personal de apoyo
- Número de personal contratado
- Número de personal cuyos contratos concluyen en un período definido
- Número de personal contratado comparado con el número total de empleados
- Número de personal cuyos contratos concluyen comparado con número de personal contratado en un período definido

Evidencia documentada a ser estudiada

- Organigramas de la ARN
- Procedimientos internos para contratación, capacitación y calificación del personal y registros
- Procedimiento para evaluar el impacto de actividades de capacitación
- Procedimiento para evaluar las competencias del personal
- Código de conducta/código de ética
- Lista de personal con sus títulos
- Plan de capacitación
- Lista de capacitación realizada
- Descripciones de puestos de trabajo
- Curriculum vitae
- Plan de contratación

3.8 Comités y pericia externa

Los evaluadores deben identificar si la ARN utiliza la pericia de expertos externos y/o si ha establecido comités de expertos para intervenir en una etapa específica en el proceso regulador. Los evaluadores también deben revisar la base legal para estas intervenciones. La ARN puede usar los servicios de expertos externos o quizá ya haya establecido uno o varios comités, por ejemplo, en autorizaciones de comercialización, farmacovigilancia, en control de promoción y publicidad de medicamentos o supervisión de ensayos clínicos.

En caso de múltiples comités consultivos o técnicos, los temas detallados en este capítulo se aplican a cada comité consultivo identificado.

Los temas principales están relacionados a procedimientos de selección y designación (publicidad para candidatos, revisión predefinida por un panel seleccionado, nombramientos y publicación de la decisión final así como exclusión de candidatos), la independencia de los diferentes expertos involucrados en los procesos reguladores y el manejo y prevención de potenciales conflictos de intereses.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Procedimientos internos para selección y designación de expertos externos
- Procedimientos internos para la designación de miembros de los comités consultivos
- Lista de expertos externos
- Lista de los comités consultivos que intervienen en un proceso regulador
- Lista de miembros de los comités consultivos
- Composición de los diversos comités consultivos
- Términos de referencia de los diversos comités consultivos
- Procedimientos internos para administrar los comités consultivos
- Contrato modelo establecido entre la ARN y los expertos

3.9 Transparencia y confidencialidad

Los evaluadores deben revisar las bases legales de la ARN, prácticas y políticas generales al tratar con temas de transparencia y confidencialidad en todos sus procedimientos y resultados. Sobre todo se deben aclarar los siguientes temas:

- La definición, publicación y difusión de las directrices que requieren información para ser presentadas a la ARN en apoyo de diversos tipos de solicitudes;
- La publicación del criterio usado por la ARN y los procedimientos seguidos cuando se decide si las solicitudes reúnen los requisitos;
- La publicación de las decisiones de la ARN (listas completas de medicamentos registrados, renovados y retirados) y la información sobre la cual estas decisiones son basadas.
- La documentación e implementación del mecanismo para apelar contra las decisiones de la ARN.
- La consulta o participación de sectores selectos de sociedad civil (por ejemplo, ONG, representantes de profesionales de la salud, industria, consumidores y pacientes)
- La organización de reuniones regulares programadas con actores claves y días abiertos para el público así como su representación en reuniones de actores relevantes.

Los evaluadores también deben evaluar las respuestas dadas a las preguntas sobre la disponibilidad de información al final de cada módulo sobre las funciones reguladoras.

En este asunto los evaluadores pueden, con discreción, empezar las entrevistas fuera de los límites de la ARN; por ejemplo, con representantes de actores relevantes para recoger opiniones o información acerca de cómo la ARN se percibe u opera.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Reglamentos, Leyes, Decretos o circulares aplicables a la ARN en esta área
- Política de transparencia
- Política de confidencialidad
- Procedimientos para administrar confidencialidad
- Procedimientos para administrar las reclamos y apelaciones
- Disponibilidad pública de las disposiciones legales, orientación y procedimientos internos en el sitio web

3.10 Independencia e imparcialidad

Los evaluadores deben determinar si la ARN opera de una manera independiente e imparcial. Lo apropiado de los procedimientos que garantizan independencia e imparcialidad deben ser establecidos para expertos internos como externos. Dependiendo de la estructura de la ARN, los evaluadores pueden decidir enfrentar estos temas simultáneamente o por separado (la herramienta provee para ambas opciones).

Especial atención debe prestárseles a los comités consultivos de la ARN con respecto a la implementación del procedimiento documentado para el manejo de tales comités.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Reglamentos, Leyes, Decretos o circulares aplicables a la ARN en esta área
- Código de conducta para personal interno, expertos externos y miembros de los comités consultivos
- Procedimientos internos para administrar el potencial conflicto de intereses
- Lista de conflictos de intereses declarados
- Procedimientos internos para administrar los comités consultivos
- Minutas de comités consultivos

3.11 Infraestructura

Los evaluadores deben averiguar si y cómo la ARN proporciona edificios adecuados, espacio de trabajo, ambiente de trabajo y equipo para realizar las funciones reguladoras asignadas así como servicios de apoyo en términos de transporte y comunicación.

Temas relacionados con el manejo de información no son discutidas bajo este título y se revisarán en el capítulo 3.13.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Mapa o plan del establecimientos/ubicación

- Contratos de mantenimiento
- Contratos de servicios
- Lista de equipo

3.12 Monitoreo y responsabilización

Los evaluadores deben revisar el recurso dispuesto por el Ministerio u otra organización para garantizar la supervisión o revisar cómo la ARN realiza sus actividades. Los evaluadores deben verificar si es una de las tareas de la ARN preparar informes generales y temáticos a intervalos regulares de cómo estas leyes están siendo implementadas. Estos informes deben, entre otros elementos, subrayar las deficiencias y debilidades en el sistema y proponer medidas correctivas.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Política sobre informes
- Informes anuales
- Informes de autoevaluación

3.13 Sistemas de gestión de información

Los evaluadores deben revisar el sistema de gestión de información de la ARN y en particular cómo la información es recolectada, entrada en la base de datos y recuperada en caso de una consulta. Los evaluadores también deben determinar si la ARN ha establecido una red integrada de computadoras relacionadas a las funciones reguladoras. Procedimientos documentados deben establecerse para la recopilación y uso de aplicaciones de software o herramientas de búsqueda. La ARN debe tener desarrollado su propio sitio web o haber hecho un arreglo para usar el sitio web de otra organización/ministerio.

Los evaluadores deben completar esta evaluación general al hacer preguntas más específicas antes de revisar la disponibilidad de información para cada función reguladora.

El número de personal empleado en el sistema de gestión de información también debe ser considerado por los evaluadores.

Evidencia documentados a ser estudiada

- Número de páginas en el sitio web de la ARN o páginas web
- Tiempo promedio dedicado al sitio web de la ARN o páginas web
- Número de computadoras disponibles en la ARN
- Número de personal de tecnología informática
- Lista de aplicaciones de software usadas

3.14 Actividades de comunicación

La ARN es responsable de proteger la salud pública al asegurar que los medicamentos son eficaces para una finalidad propuesta y aceptablemente seguros, por consiguiente debe considerar la comunicación una misión fundamental.

Los evaluadores deben revisar la estrategia de comunicaciones de la ARN y cómo ésta planea comunicar información exacta y oportuna acerca de los beneficios y riesgos de medicamentos a los actores claves incluyendo pacientes, público, profesionales de la salud, investigadores e industria.

Diversos canales de comunicación pueden ser usados por la ARN para proporcionar el punto de contacto con diferentes actores dependiendo sus diferentes necesidades de información.

Atención particular debe tomar la ARN con respecto al manejo de eventos adversos. Los evaluadores deben verificar si la ARN ha preparado un plan para tratar con los eventos graves o severos y adelantar información adecuada que podría necesitarse urgentemente para proteger al paciente.

El éxito o eficacia de esta estrategia de comunicaciones debe ser evaluado periódicamente por la ARN.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Estrategia de comunicación
- Páginas web del sitio de la ARN
- Planes de crisis
- Informe de la encuesta o estudio sobre conciencia del esquema de vigilancia de seguridad, o percepción pública de la ARN como fuente de información
- Programa y minutos de reunión o conferencia

Referencias

Regulatory Situation of Herbal Medicines - A Worldwide Review (WHO/TRM; 1998; 49 pages)

National medicine regulatory legislation: Guiding principles for small medicine regulatory authorities - Annex 8 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 35 Report, WHO, 1999 ((WHO Technical Report Series, N°885)

Effective Medicine Regulation: What can countries do? (WHO/HTP/EDM/MAC(11)/99.6)

Effective medicine regulation - A multicountry study (WHO; 2002; 47 pages)

WHO Policy Perspectives on Medicines N°7 - Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality (November 2003, WHO Geneva)

Example of a guideline on confidentiality - Appendix 2 in Annex 6 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

Example of a Code of conduct - Appendix 1 in Annex 6 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

Example of a guideline on conflict of interest - Appendix 3 in Annex 6 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

Example of an invitation for expression of interest - Appendix 5 in Annex 6 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

Model guidelines on conflict of interest and model proforma for a signed statement on conflict of interest (Annex 4 - Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products - A manual for medicine regulatory authorities)

Measuring transparency in medicines registration, selection and procurement: Four country assessment studies (WHO/PSM/PAR/2006.7)

Pharmaceuticals and the Internet Medicine Regulatory Authorities' Perspective - Joint NLN-WHI Workshop, 24-25 September 2001 (WHO; 2002; 80 pages)

How to Implement Computer-Assisted Medicine Registration - A Practical Guide for Medicine Regulatory Authorities (MSH, WHO; 1998; 74 pages)

Improving the quality and usefulness of medicine regulatory authority websites (WHO Medicine Information Vol. 15, No. 03 & 04, 2001 p.163 (WHO; 2000; 76 pages)

4. Autorización de comercialización (Registro) – Modulo 4

Objetivo:

Evaluar la organización establecida para administrar el proceso de registro de medicamentos.

Los evaluadores deben revisar el marco jurídico dentro del cual las solicitudes de autorización de comercialización de los productos farmacéuticos son presentadas a la agencia reguladora, los procedimientos para la evaluación de estas solicitudes y el otorgamiento o rechazo de las autorizaciones de comercialización.

La solicitud de evaluaciones a la ARN debe estar basada en los criterios definidos para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos. La legislación debe requerir al aspirante que suministre la información y datos necesarios para tal evaluación. Además el sistema de registro de medicamentos debe incluir la revisión y aprobación de la información provista con el producto como los folletos de información y etiquetas.

Diferentes procedimientos pueden usarse para la evaluación de diferentes categorías de medicamentos (por ejemplo, productos genéricos o nuevas entidades químicas).

- Para los productos indicados para usos estándares y conteniendo ingredientes ya conocidos, usualmente no hay necesidad de reevaluar la eficacia y seguridad de los principios activos. El énfasis debe ponerse en revisar otros factores, por ejemplo la presentación, intercambiabilidad (cuando es indicado), calidad del producto y la exactitud de la información acompañante.
- Categóricamente debe requerirse información más extensa para apoyar una solicitud de autorización de comercialización para una nueva sustancia activa, con el fin de proveer la garantía de calidad, eficacia y seguridad. Particularmente, deben requerirse datos detallados sobre el componente químico farmacéutico, propiedades farmacológicas, datos toxicológicos, estudios reproductivos y teratológicos sobre animales, así como estudios clínicos.

Los siguientes procedimientos de registro pueden establecerse dependiendo la disponibilidad de destreza técnica y de recursos:

- La ARN registra un medicamento, pero no se hace ningún juicio de los productos registrados. El procedimiento no incluye la verificación de si el medicamento reúne la seguridad básica, eficacia y criterio de calidad, pero provee una base útil para desarrollar control adicional e ir mejorando el sistema de registro.
- La ARN registra un medicamento siguiendo las decisiones puestas a disposición por las ARNs en otros países (una copia de una autorización, un certificado, etc...).
- La ARN registra un medicamento después de los informes de evaluación o informes de inspección hechos por las ARNs en otros países como base para la toma de decisiones de las solicitudes.
- La ARN registra un medicamento siguiendo su propia evaluación de calidad, seguridad y eficacia del producto conforme a la información presentada por el solicitante.

Los evaluadores deben revisar los métodos de la ARN para difundir información con respecto a la eficacia y seguridad de medicamentos nuevos en particular a pacientes o público en general. Tal información se distribuye usualmente a través de formularios, monografías farmacológicas y listas de medicamentos esenciales.

Para asegurar la disponibilidad de medicamentos en una urgencia sanitaria pueden requerirse instrumentos jurídicos específicos. No siempre es factible autorizar este tipo de medicamentos usando el proceso de registro estándar, con frecuencia porque el fabricante tiene poco interés en el desarrollo y presentación de datos, particularmente en caso de un mercado muy pequeño.

También debe evaluarse la existencia de procedimientos específicos codificados para tales propósitos (por ejemplo, uso compasivo, autorización excepcional, autorización condicional, programas de tratamiento).

4.1 Base legal

Los evaluadores deben revisar los requisitos legales aplicables y determinar si las regulaciones apropiadas han sido promulgadas.

La legislación debe proveer sanciones adecuadas y proporcionales, penalidades y proceso judicial conforme a las violaciones de la legislación vigente (vea inspección reguladora para ejecución y cumplimiento de actividades).

4.2 Directrices

Los evaluadores deben revisar los documentos de orientación publicados para diferentes tipos de `actores claves` y determinar si abarcan el alcance de la legislación y regulaciones vigentes. Debe comprobarse si hay coherencia con la orientación de la OPS/OMS y cualquier diferencia identificarla. Los evaluadores también deben considerar el uso interno de otra orientación relevante reconocida internacionalmente (ICH, PICS, etc).

4.3 Organización y estructura

Los evaluadores deben identificar la disposición de la organización para llevar a cabo esta función reguladora; si la función es delegada o descentralizada y en particular a qué nivel del país (central, regional o local). Si diferentes organizaciones se involucran a diferentes niveles del estado los evaluadores deben revisar el nexo entre estas organizaciones y en particular cómo el intercambio de información esta establecido y administrado.

4.4 Procedimientos de evaluación

Los evaluadores deben revisar los procedimientos de evaluación con respecto a:

- resultados y logros esperados,
- nivel de detalle
- son adecuados al entrenamiento recibido.
- controles en procesos.

Los evaluadores deben prestar atención especial al revisar si coinciden directrices vigentes, regulaciones y legislación.

Los procedimientos documentados para evaluar las diferentes partes de la solicitud deben considerar los siguientes temas:

- Datos farmacéuticos y químicos/parte del expediente sobre calidad
- Farmacología animal y toxicología
- Datos clínicos sobre seguridad y eficacia
- intercambiabilidad y bioequivalencia
- Rotulación/envasado de los productos
- Información sobre el producto o Resumen de las Características del Producto.

Los evaluadores deben evaluar en qué medida las inspecciones está involucrada en el proceso de registro, definiendo en particular qué clase de inspección está realizándose. Pueden usarse los siguientes indicadores para identificar el nivel de monitoreo por la ARN:

- Número de establecimientos fabricantes inspeccionados para la inspección de pre-aprobación para la autorización de comercialización.

Los evaluadores también deben revisar cómo la información recopilada (farmacovigilancia) o presentada después de que la autorización de comercialización primaria es otorgada (modificaciones), es administrada para asegurar una corriente clara y continua del conocimiento acerca de los productos registrados.

4.5 Recursos humanos y otros

La evaluación de recursos humanos debe centrarse en aspectos cuantitativos y cualitativos. Para los aspectos cuantitativos los evaluadores pueden decidir usar los siguientes indicadores para identificar si se están poniendo a disposición recursos humanos adecuados para llevar a cabo las actividades planificadas:

- Carga de trabajo para las funciones realizadas con los siguientes indicadores: número de solicitudes recibidas de un medicamento nuevo, producto genérico, renovaciones y modificaciones, y si es aplicable incluir el número de revisiones periódicas basadas en porcentaje del total
- Número de personal científico involucrado
- Trabajo acumulado o atraso generado (carga de trabajo comparado con el número de decisiones tomadas)
- Número promedio de días tomados por la ARN para la toma de decisiones en un medicamento nuevo, producto genérico, renovaciones y modificaciones.

Los evaluadores deben revisar si los evaluadores internos y los expertos externos son plenamente competentes basados en sus calificaciones en farmacia, farmacología clínica, medicina o una disciplina similar y tener experiencia práctica en al menos una de estas disciplinas así como en biofarmacia.

Los evaluadores de la información sobre el producto y rotulación deben estar capacitados en farmacia, farmacología clínica, medicina o una disciplina similar, y tener experiencia práctica en al menos una de estas disciplinas.

Otras competencias pueden ser necesarias para evaluar partes específicas de la aplicación, por ejemplo, en química, microbiología, etc.

Si expertos externos o un comité asesor/técnico participan en este proceso, los evaluadores deben referirse a las preguntas aplicables en capítulo 3,8.

4.6 Registros y resultados

Los evaluadores deben revisar cómo toda la información recogida durante el proceso de registro es administrada y que clase de información es registrada y archivada por la organización.

Mientras es revisada la implementación de procedimientos internos por la organización, los evaluadores deben muestrear los registros generados y comprobar su contenido. Los objetivos internos, la planificación y los plazos proyectados al futuro deben ser confirmados por la evidencia revisada.

Los evaluadores también deben verificar si los resultados de este proceso (Autorización de comercialización, modificaciones, etc.) se usarán como insumo para los procesos relacionados como lo son la inspección reguladora, la vigilancia post-comercialización o la promoción de medicamentos.

4.7 Disponibilidad de información

Los evaluadores deben revisar que tipo de información está públicamente disponible, si los medios usados (página web, boletín oficial u otro boletín de la ARN) son apropiados y si la información es mantenida y actualizada en forma regular.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Reglamentos, leyes, decretos
- Orientación publicada en el sitio web
- Procedimientos internos, plantillas y registros
- Formato del informe de evaluación e informes de evaluación
- Minutas de comités consultivos o reuniones de la cadena de toma de decisiones
- Formato de autorización de comercialización
- Información sobre el producto y formato del Resumen de Características del Producto
- Base resumida para el formato de decisión
- Lista de personal con sus calificaciones
- Lista de expertos externos con sus calificaciones
- Lista de productos/solicitud registrados autorizados
- Lista de las solicitudes rechazadas o retiradas

- Lista de solicitudes pendientes
- Lista y planificación para la revisión periódica de las solicitudes
- Lista de titulares de autorizaciones de comercialización

Referencias:

Guidelines on packaging for pharmaceutical products - Annex 9 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 36 Report, WHO, 2002 ((WHO Technical Report Series, N°902)

Model marketing authorization letter (Annex 9 - Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products - A manual for medicine regulatory authority)

Model application form for new Marketing Authorization, Periodic Reviews and Variations, with notes to the applicant (Annex 6 - Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products - A manual for medicine regulatory authority)

Model list of variations (changes) to pharmaceutical aspects of registered products which may be made without prior approval (Annex 10 - Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products - A manual for medicine regulatory authority)

Detailed advice on evaluation of data by the Medicine Regulatory Authority (Annex 7 - Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products - A manual for medicine regulatory authority)

Guidelines on the use of International Nonproprietary Names (INNs) for pharmaceutical substances - Annex 12 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 36 Report, WHO, 2002 ((WHO Technical Report Series, N°902)

Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established medicine substances in conventional dosage form - Annex 5 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 35 Report, WHO, 1996 (WHO Technical Report Series, N°863)

Stability testing conditions WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 40 Report, WHO, 2006 (WHO Technical Report Series, N°937)

Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products - A manual for medicine regulatory authority (WHO Regulatory Support Series N°5, 1999, 213 pages)

Multi source (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration Requirements to establish Inter-changeability - Annex 7 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms - Annex 8 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products - Annex 11 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 36 Report, WHO, 2002 ((WHO Technical Report Series, N°902)

Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products - Annex 5 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 39 Report, WHO, 2005 (WHO Technical Report Series, N°929)

Guidelines for the assessment of herbal medicines - Annex 11 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 35 Report, WHO, 1996 (WHO Technical Report Series, N°863)

General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine (WHO MD; 2000; 80 pages)

Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines (WHO/WPRO; 1993; 94 pages)

Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication (WHO/EDM/QSM/00.1; 2000; 28 pages)

5. Licenciamiento de productores - Módulo 5

Objetivo:

Evaluar la estructura de la organización para administrar el licenciamiento de fabricantes de productos terminados e ingredientes farmacéuticos activos.

Los fabricantes son responsables del desarrollo y fabricación de un producto de calidad garantizada y deben adherirse a buenas prácticas de fabricación (BPF). Además, deben documentar sus procedimientos y las actividades llevadas a cabo para asegurar la calidad del producto.

Un sistema obligatorio de licenciamiento de fabricantes, basado en el cumplimiento con los estándares de BPF actuales, es esencial para asegurar que todos los productos cumplan con estándares aceptables de calidad, seguridad y eficacia. Además, todas las instalaciones y prácticas usadas para fabricar estos productos deben cumplir con los requerimientos vigentes para asegurar el cumplimiento en curso de normas estandarizadas, hasta que los productos se entregan al usuario final.

Las diversas categorías de "licenciamiento" deben ser claramente definidas, así como el contenido y formato de las licencias, detalles del criterio en qué las solicitudes de licencias se evalúan, orientación disponible a las partes interesadas sobre el contenido y formato de las solicitudes de licencias y circunstancias en que una solicitud es requerida para renovación, extensión o variación de una licencia.

Las organizaciones comprometidas en la fabricación de productos farmacéuticos deben reunir los criterios o requisitos prescritos, considerando esos establecimientos, personal y prácticas que tienen por objeto asegurar la calidad del producto hasta el punto de su uso/consumo.

5.1 Base legal

Los evaluadores deben revisar los requisitos legales vigentes y determinar si han sido promulgadas regulaciones adecuadas.

La legislación debe proveer sanciones adecuadas y proporcionales, penalidades y procesamiento judicial conforme a violaciones de la legislación vigente (vea inspección reguladora para ejecución y cumplimiento de actividades).

5.2 Directrices

Los evaluadores deben revisar los documentos de orientación publicados para todo tipo de fabricantes (productos farmacéuticos, productos de investigación, etc.) y determinar si abarcan el alcance de la legislación vigente y regulaciones. Debe verificarse coherencia con la orientación de la OPS/OMS e identificar cualquier diferencia.

5.3 Organización y estructura

Los evaluadores deben identificar la estructura de la organización para llevar a cabo esta función reguladora, si la función es delegada o descentralizada y en particular a qué nivel del país (central, regional o local). Si diferentes organizaciones están involucradas a diferentes niveles del estado, los evaluadores deben revisar el nexo entre estas organizaciones y en particular cómo el intercambio de información es establecido y administrado.

Esto debe ser verificado con una inspección para permitir a los evaluadores revisar el nivel de supervisión (cumplimiento de actividades y ejecución) realizado por la ARN.

5.4 Procedimientos de evaluación de licenciamiento

Los evaluadores deben revisar los procedimientos con relación a los resultados esperados, su nivel de detalle en relación a la capacitación proporcionada y los controles aplicados para verificar las actividades descritas.

Los evaluadores deben revisar en particular su coherencia con la orientación, regulaciones y legislación vigente.

Los evaluadores deben identificar el nivel de participación de la inspectoría en el proceso de licenciamiento, definiendo en particular qué clase de inspección está realizándose. Pueden usarse los siguientes indicadores para identificar el nivel de monitoreo por la ARN:

- Número de establecimientos inspeccionados comparados con el número de solicitudes recibidas
- Número de inspectores involucrados
- Número promedio de días ocupados en terreno

5.5 Recursos humanos y otros

La evaluación de recursos humanos debe centrarse en aspectos cuantitativos y cualitativos. En cuanto a los aspectos cuantitativos los evaluadores pueden decidir usar los siguientes indicadores para identificar si se están poniendo a disposición recursos humanos adecuados para llevar a cabo las actividades planificadas:

- Carga de trabajo para las funciones realizadas con los siguientes indicadores: número de solicitudes recibidas para nuevos locales y modificaciones
- Número de personal científico involucrado
- Trabajo acumulado o atraso generado (carga de trabajo comparado con el número de decisiones tomadas)
- Número promedio de días tomados por la ARN para emitir una decisión
Nota: Días calculados cuando todas las acciones correctivas para los resultados están cerradas.

Los evaluadores deben revisar si el personal involucrado en los procesos de licenciamiento son plenamente competentes basado en sus calificaciones en asuntos reguladores, en procedimientos administrativos, su conocimiento en fabricación, BPF y control de calidad. Esto puede ser logrado por la experiencia de trabajo, capacitación de trabajos, etc.

Los inspectores pueden tomar parte en el proceso de licenciamiento, por ejemplo, al prestar asesoramiento sobre el diseño de establecimientos de producción, en la calificación de equipos o validación de procesos, etc.

5.6 Registros y resultados

Los evaluadores deben revisar cómo toda la información recogida durante el proceso de licenciamiento es administrada y que clase de información es registrada y archivada por la organización.

Mientras se revisa la implementación de procedimientos internos por la organización, los evaluadores deben muestrear los registros generados y comprobar su contenido. Los objetivos internos, la planificación a futuro y los plazos proyectados deben ser confirmados por la evidencia revisada.

Los evaluadores deben verificar si los resultados de este proceso (licencias, modificaciones) se usarán como entrada-insumo para procesos relacionados tal como la inspección reguladora.

5.7 Disponibilidad de información

Los evaluadores deben revisar que clase de información está públicamente disponible, si los medios usados (página web, boletín oficial u otro boletín de la ARN) son apropiados y si la información es mantenida y actualizada en forma regular.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Reglamentos, leyes, decretos
- Orientación publicada
- Buenas prácticas de fabricación adoptadas incluyendo la orientación complementaria vigente.
- Procedimientos internos, plantillas y registros para entregar licencias
- Archivos de sitios de fabricación del establecimiento.
- Lista del personal con sus calificaciones
- Lista de plantas autorizadas, rechazadas o retiradas
- Lista de personas autorizadas responsables de las actividades farmacéuticas

Referencias:

Basic elements of good manufacturing practices in pharmaceutical production - Annex 5 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 36 Report, WHO, 2002 (WHO Technical Report Series, N°902)

Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles - Annex 4 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 37 Report, WHO, 2003 (WHO Technical Report Series, N°908)

Good manufacturing practices: requirement for the sampling of starting materials (amendment to current text on GMP: main principles) - Annex 2 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 39 Report, WHO, 2005 (WHO Technical Report Series, N°929)

Good manufacturing practices: Authorized person - role, functions and training - Annex 4 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 35 Report, WHO, 1999 (WHO Technical Report Series, N°885)

Model certificate for Good manufacturing practices - Annex 5 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 37 Report, WHO, 2003 (WHO Technical Report Series, N°908)

Supplementary guidelines on good manufacturing practices : validation - Annex 4 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

Guidelines on good manufacturing practices for radiopharmaceutical products - Annex 3 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 37 Report, WHO, 2003 (WHO Technical Report Series, N°908)

WHO good manufacturing practices. Water for pharmaceutical use - Annex 3 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 39 Report, WHO, 2005 (WHO Technical Report Series, N°929)

Good manufacturing practices for sterile products - Annex 6 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 36 Report, WHO, 2002 ((WHO Technical Report Series, N°902)

Good manufacturing practices: Supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products - Annex 8 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 34 Report, WHO, 1996 ((WHO Technical Report Series, N°863)

Supplementary guidelines on good manufacturing practices for the manufacture of herbal medicines - Annex 3 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

Good manufacturing practices for biological products - Annex 3 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 33 Report, WHO, 1993 ((WHO Technical Report Series, N°834)

Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms - Annex 2 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

Starting Materials

Good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients (bulk medicine substances) - Annex 1 Part Three Section 18 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 35 Report, WHO, 1992 ((WHO Technical Report Series, N°823)

Good manufacturing practices: Supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients - Annex 5 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 35 Report, WHO, 1999 ((WHO Technical Report Series, N°885)

6 Vigilancia y control posteriores a la comercialización -Módulo 6

6.1 Controles de importación y exportación

Objetivo:

Evaluar la estructura de la organización para controlar las actividades de importación y exportación.

Para ser plenamente eficaz, las actividades de vigilancia de mercado deben ser complementadas por los procedimientos administrativos encaminados a asegurar que productos farmacéuticos se importen solo si se han autorizado o recibido una licencia de importación antes de llegar al país. Una consignación de los productos farmacéuticos importados debe cumplir con todos los detalles dados a conocer en la licencia pertinente de importación. Todos los productos que se importan deben haber sido registrados por la ARN o recibieron una autorización de comercialización. Licencias de importación así como controles aplicados a productos importados deben conferirse en relación a la autorización de mercado.

Los evaluadores deben revisar los requisitos legales vigentes y determinar si las regulaciones adecuadas han sido promulgadas.

La legislación debe proveer sanciones adecuadas y proporcionales, las penalidades y proceso judicial conforme a las violaciones de la legislación vigente (vea inspección reguladora para ejecución y cumplimiento de actividades).

Los evaluadores deben revisar los documentos de orientación publicados para diferentes tipos de `actores claves` y determinar si abarcan el alcance de la legislación y regulaciones vigentes. Debe comprobarse coherencia e identificar cualquier diferencia con la orientación de la OPS/OMS.

La evaluación de recursos humanos debe centrarse en los aspectos cuantitativos y cualitativos. Con respecto a los aspectos cuantitativos, los evaluadores pueden decidir usar los siguientes indicadores para identificar si están siendo disponibles recursos humanos adecuados para llevar a cabo las actividades planificadas:

- Carga de trabajo para las funciones realizadas con los siguientes indicadores: número de solicitudes recibidas, número de autorizaciones de importación entregadas, número de certificados de exportación emitidos
- Número de personal científico involucrado
- Número promedio de días tomados por la ARN para emitir una decisión

Los evaluadores deben revisar si el personal involucrado en los procedimientos de importación y exportación son plenamente competentes, basado en sus calificaciones en asuntos reguladores y procedimientos de importación y exportación.

Los evaluadores deben identificar la estructura de la organización para llevar a cabo funciones reguladoras, si la función es delegada o descentralizada y en particular a qué nivel del país (central, regional o local). Si diferentes organizaciones están involucradas a diferentes niveles del estado los evaluadores deben revisar el nexo

entre estas organizaciones y en particular cómo el intercambio de información está establecido y administrado.

Los evaluadores deben revisar los procedimientos con relación a sus resultados esperados, su nivel de detalle con relación a la capacitación proporcionada y las medidas aplicadas para verificar las actividades descritas.

Los evaluadores en particular deben revisar su coherencia con la orientación, regulaciones y legislación vigentes.

Mientras es revisada la implementación de procedimientos internos por la organización, los evaluadores deben muestrear los registros generados y comprobar su contenido. Los evaluadores deben verificar si los resultados de este proceso se usarán como entrada-insumo para procesos relacionados

Los evaluadores deben revisar que clase de información está públicamente disponible, si el medio usado (página web, boletín oficial u otro boletín de la ARN), son apropiados y si la información se mantiene y se actualiza en forma regular.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Reglamentos, leyes, decretos
- Orientación publicada en controles de importación y exportación
- Procedimientos de control internos, plantillas y registros
- Lista del personal con sus calificaciones
- Lista de productos con autorización de importación y exportación.

Referencia

Guidelines on import procedures for pharmaceutical products - Annex 11 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 35 Report, WHO, 1996 (WHO Technical Report Series, N°863)

6.2 Control de Mercado

Objetivo:

Evaluar la estructura de la organización para inspeccionar los productos farmacéuticos en el mercado.

La aparición de productos falsificados y otros productos ilícitos dentro de los mercados nacionales e internacionales en los últimos años ha impuesto una dimensión extra en el trabajo de las autoridades reguladoras y los inspectores. También ha creado la necesidad de una mejor colaboración entre autoridades reguladoras, titulares de licencia, oficiales de aduana y autoridades encargadas de hacer cumplir la ley, así como la necesidad de mayor vigilancia por todas las personas involucradas en la fabricación, distribución y venta de productos farmacéuticos. Por consiguiente deben considerarse las disposiciones legales que facilitan el intercambio oportuno y eficaz de la información entre las partes interesadas, en el plano nacional e internacional, que puede, entre otros efectos, contrarrestar el comercio ilícito.

A las ARNs se les recomienda vigilar la calidad y seguridad de los medicamentos para prevenir que los medicamentos nocivos, de calidad inferior a la norma y falsificados lleguen al público. Programas de vigilancia aseguran que muestras se colecten aleatoriamente del mercado y se prueben a intervalos programados. Deben ser desarrollados planes de control de calidad y estrategias de muestreo sobre la base de identificar o anticipar riesgos potenciales para la salud. Etiquetas del producto y prospectos deben verificarse con aquellos aprobados para el registro. Un sistema para recibir quejas acerca de la calidad del producto debe instituirse y todas las quejas deben ser investigadas y documentadas.

La calidad del producto puede inspeccionarse al probar las muestras tomadas de los fabricantes y la cadena de distribución, aleatoriamente o cuando exista una base para sospechar que un producto quizá sea inferior al estándar o falsificado. Deben realizarse pruebas para asegurar que las muestras cumplan con requisitos del compendio (por ejemplo, Farmacopea británica, Farmacopea de EE.UU., Farmacopea Internacional, etc.) o que estén aprobadas las especificaciones del fabricante cuando sea apropiado.

Los evaluadores deben revisar los requisitos legales vigentes y determinar si regulaciones adecuadas han sido promulgadas.

La legislación debe autorizar a la ARN a muestrear productos en el mercado y aplicar sanciones adecuadas y proporcionales, las penalidades y proceso judicial conforme a las violaciones de la legislación vigente (vea inspección reguladora para ejecución y cumplimiento de actividades).

Los evaluadores deben revisar los procedimientos con relación a sus resultados esperados, su nivel de detalles y relevancia para la capacitación impartida y las medidas aplicadas para verificar las actividades descritas.

Los evaluadores en particular deben revisar su coherencia con la orientación, regulaciones y legislación vigente.

Los evaluadores deben identificar como la organización establece para llevar a cabo esta función reguladora, si la función es delegada o descentralizada y en particular a qué nivel del país (central, regional o local). Si diferentes organizaciones están involucradas a diferentes niveles del estado, los evaluadores deben revisar el nexo

Documento de trabajo basado en Regulatory Support Series, No.12, WHO. **37**
Traducción y Edición: Dr. José Peña Ruz, OPS

entre estas organizaciones y en particular cómo el intercambio de información esta establecida y administrada.

Mientras es revisada la implementación de procedimientos internos por la organización, los evaluadores deben muestrear los registros generados y verificar sus contenidos.

Los siguientes indicadores pueden ser usados por los evaluadores para identificar el nivel de las actividades de control realizadas por el país:

- Número de productos vigilados
- Número de productos detectados como no conforme
- Número de productos farmacéuticos probados por controles del mercado
- Número de denuncias judiciales y las sanciones legales

Los evaluadores deben revisar que la clase de información está públicamente disponible, si el medio usado (página web, boletín oficial u otro boletín de la ARN) son apropiados y si la información es mantenida y actualizada de forma regular.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Reglamentos, leyes, decretos
- Orientación publicada para el control de mercado
- Procedimientos internos, plantillas y registros
- Lista de personal con sus calificaciones
- Lista de programa de vigilancia, acciones implementadas, dentro de un período de referencia

References

Observations and recommendations on counterfeit medicines (Chap.8 - Quality assurance of pharmaceuticals - A compendium of guidelines and related materials - Volume1 - WHO; 1997; 238 pages)

Guidelines for the development of measures to combat counterfeit medicines (WHO/EDM/QSM/99.1)

6.3 Productos no conformes y procedimientos de retiro

Objetivo:

Evaluar la estructura de la organización para administrar productos farmacéuticos de calidad defectuosa en el mercado.

La ARN debe establecer y administrar un sistema de notificación para que sea informado apropiadamente acerca de temas de calidad que afectan a los productos farmacéuticos ya en el mercado.

El proceso para evaluar las quejas acerca de productos debe incluir la posibilidad de que la no-conformidad pueda deberse a productos falsificados.

Provisiones adecuadas deben existir para manejar el retiro de productos farmacéuticos del mercado y su destrucción, requiriendo a los fabricantes que retiren productos que sean inseguros, defectuosos o inapropiadamente etiquetados y, cuando sea necesario, suspender la fabricación y comercialización donde los establecimientos u operaciones resultan ser de inferior calidad o a cesar actividades promocionales no-éticas.

Ejemplos de posibles acciones que pueden ser tomadas incluyen suspender una autorización de comercialización, retirar lotes específicos, imprimir advertencias en boletines de medicamentos nacionales o colocar advertencias separadas a una lista de instituciones y de personas claves o productos farmacéuticos de prescripción.

Los evaluadores deben revisar los requisitos legales vigentes y determinar si regulaciones adecuadas han sido promulgadas.

Los evaluadores deben revisar los documentos de orientación publicadas para diferentes tipos de "actores claves" y determinar si cubren el alcance de la legislación y regulaciones aplicables. Debe verificarse coherencia con la orientación de la OPS/OMS e identificar cualquier diferencia.

Los evaluadores deben revisar los procedimientos con relación a los resultados esperados, su nivel de detalle en relación a la capacitación impartida y las medidas aplicadas para verificar las actividades descritas.

Los evaluadores en particular deben revisar su coherencia con la orientación, regulaciones y legislación vigentes.

Mientras es revisada la implementación de procedimientos internos por la organización, los evaluadores deben muestrear los registros generados y verificar sus contenidos.

Los siguientes indicadores pueden ser usados por los evaluadores para identificar el nivel de las actividades de control realizadas por el país:

- Número de quejas recibidas
- Número de productos farmacéuticos retirados
- Número de advertencias o avisos de cumplimiento expedidas por la ARN

Los evaluadores deben revisar que la clase de información está públicamente disponible, si el medio usado (página web, boletín oficial u otro boletín de la ARN) son apropiados y si la información es mantenida y actualizada de forma regular.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Reglamentos, leyes, decretos
- Orientación para fabricantes, importadores-exportadores y distribuidores en como manejar/organizar un retiro, incluyendo la destrucción de productos defectuosos
- Procedimientos internos para manejar defectos de calidad (notificaciones de calidad sospechosa, defectos, retiros de lotes de compañías) y registros
- Lista del personal con sus calificaciones
- Procedimientos internos para organizar un retiro
- Lista de retiros realizados

BORRADOR

7 Farmacovigilancia – Módulo 7

Objetivo:

Evaluar la estructura de la organización para recolectar información, evaluar y decidir sobre la seguridad de productos farmacéuticos.

El objetivo de este módulo es evaluar la vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM). Debe establecerse un sistema de notificación para vigilar la seguridad de los medicamentos. A las ARNs se les recomienda recopilar, analizar y evaluar información sobre las RAM notificadas y tomar las decisiones apropiadas.

El alcance y extensión de la farmacovigilancia deben definirse claramente en la legislación, regulaciones y orientación. Un comité consultivo debe establecerse dentro de la autoridad reguladora a cargo de vigilar quien puede participar en revisar los informes de las RAM.

Los países deben considerar si tienen recursos adecuados para establecer su propio mecanismo de notificación de reacciones adversas y la capacidad reguladora de usar la información reunida. Inicialmente deben considerar promulgar los requisitos de informes que están en proporción con su estructura organizativa y considerar ampliar a mayor escala los requisitos de notificación hacia un procedimiento de registro formal, solo cuando esta estructura se convierte en una más sofisticada.

Conexión con otros organismos internacionales y ARNs es un método lógico para adquisición, compartir e intercambiar información relevante sobre la seguridad de los medicamentos y para basar decisiones sobre que medida apropiada tomar.

Programas de entrenamiento para promover farmacovigilancia entre los profesionales médicos y de la salud también deben ser llevados a cabo por la propia ARN u otra organización bajo su control.

7.1 Base legal

Los evaluadores deben revisar los requisitos legales vigentes y determinar si las regulaciones apropiadas han sido promulgadas.

La legislación debe proveer sanciones adecuadas y proporcionales, penalidades y procesamiento judicial conforme a las violaciones de la legislación vigente (vea inspección reguladora para ejecución y cumplimiento de actividades).

7.2 Directrices

Los evaluadores deben revisar los documentos de orientación publicados para diferentes tipos de `actores claves` y determinar si abarcan el alcance de la legislación y regulaciones vigentes. Si diferentes organizaciones toman parte, deben ser mencionados claramente los roles y responsabilidades de cada uno. Debe comprobarse si hay coherencia con la orientación de la OPS/OMS y cualquier diferencia identificarla.

7.3 Organización y estructura

Los evaluadores deben identificar la estructura de la organización para llevar a cabo esta función reguladora; si la función es delegada o descentralizada y en particular a qué nivel del país (central, regional o local). Si diferentes organizaciones se involucran a diferentes niveles del estado los evaluadores deben revisar el nexo entre estas organizaciones y en particular cómo el intercambio de información esta establecido y administrado.

Los evaluadores pueden usar el número de puntos de contacto dentro del país y el número total de RAM informadas para determinar el nivel de farmacovigilancia en relación con los indicadores de sistemas de atención de salud mencionados en el módulo 1.

7.4 Procedimientos internos

Los evaluadores deben revisar los procedimientos con relación a los resultados esperados, su nivel de detalle y conveniencia en relación a la capacitación proporcionada y las medidas aplicadas para verificar las actividades descritas.

Los evaluadores en particular deben revisar su coherencia con la orientación, regulaciones y legislación vigentes.

En el contexto de farmacovigilancia, los evaluadores deben prestar atención especial a los retrasos tomados y los plazos aplicados por los fabricantes, así como los niveles administrativos, intermedios y centrales, para transmitir, investigar y evaluar información.

Los evaluadores deben ver en que extensión la inspectoría esta involucrada en controlar las practicas de farmacovigilancia, en particular si las inspecciones son realizadas. Los siguientes indicadores pueden ser usados para identificar el nivel de vigilancia por la ARN:

- Número de establecimientos inspeccionados para farmacovigilancia en el año de referencia
- Número promedio de días tomados por establecimiento para inspeccionar en terreno

7.5 Recursos humanos y otros

La evaluación de recursos humanos debe centrarse en aspectos cuantitativos y cualitativos. Para los aspectos cuantitativos los evaluadores pueden decidir usar los siguientes indicadores para identificar si se están poniendo a disposición recursos humanos adecuados para llevar a cabo las actividades planificadas:

- Carga de trabajo para las funciones realizadas con los siguientes indicadores: número de RAM informadas y reportes periódicos revisados
- Número de personal científico involucrado
- Trabajo acumulado o atraso generado (carga de trabajo comparado con el número de decisiones tomadas)
- Número de investigaciones realizadas
- Número de cartas de advertencia/notificaciones de seguridad generadas

- Número promedio de días tomados por la ARN para tomar una decisión

Los evaluadores deben revisar si el personal involucrado en los procesos de vigilancia es plenamente competente en particular con respecto a las siguientes áreas:

- Toxicología experimental
- Estudios en animales
- Prueba in vitro
- Farmacología clínica
- Fármaco-epidemiología
- Utilización de medicamentos
- Estadísticas y epidemiología

Si expertos externos o un comité asesor/técnico participan en este proceso regulador, los evaluadores deben referirse a las preguntas aplicables en el Capítulo 3.8.

7.6 Registros y resultados

Los evaluadores deben revisar cómo toda la información recogida durante los procesos de registro y evaluación es administrada y que clase de información es registrada y archivada por la organización.

Mientras es revisada la implementación de procedimientos internos de la organización, los evaluadores deben muestrear los registros generados y comprobar su contenido. Los objetivos internos, la planificación a futuro y los plazos proyectados deben ser confirmados por la evidencia revisada.

Los evaluadores deben verificar si los resultados de este proceso se usarán como entrada para procesos relacionados como la autorización de comercio o la inspección reguladora.

7.7 Disponibilidad de información

Los evaluadores deben revisar la información que está públicamente disponible, si los medios usados (página web, boletín oficial u otro boletín de la ARN) son apropiados y si la información es mantenida y actualizada en forma regular.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Reglamentos, leyes, decretos
- Procedimientos internos y registros
- Formato RAM inicial y periódico para informe
- Formato para intercambio de información con otras ARNs y la OMS
- Lista de personal y sus calificaciones

Referencias:

Safety of Medicines A guide to detecting and reporting adverse medicine reactions (WHO/EDM/QSM/2002.2)

Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre (UMC; 2000; 28 pages)

The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products (WHO; 2002; 52 pages)

The safety of medicines in public health programs: Pharmacovigilance an essential tool (WHO, Geneva, 2006)

Consumer reporting of adverse medicine reactions - General Policy Issues (WHO Medicine Information Vol. 14, No. 04, 2000)

WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems (WHO; 2004; 82 pages)

BORRADOR

8.- Ensayos clínicos – Modulo 8

Objetivo:
Evaluar la estructura de la organización para regular ensayos clínicos.

El objetivo de este módulo es revisar cómo la autoridad reguladora controla los ensayos clínicos (EC) conducidos en su territorio. Una ARN debe definir si es necesaria una solicitud para conducir un ensayo clínico de un medicamento no registrado o un medicamento registrado con intención de nuevos usos. Para hacerlo, un sistema de registro debe incluir provisiones para la fabricación e importación de los materiales requeridos, sujeta a los controles apropiados. Tales pruebas deben tener lugar solo después que la acreditación formal se haya obtenido de la autoridad de registro competente. Por otro lado, evidencia escrita se requiere para verificar que el EC se esté conduciendo en conformidad con los principios declarados en la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki y las directrices expedidas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Tales pruebas deben llevarse a cabo siguiendo buenas prácticas clínicas y con la aprobación de un comité ético.

Un comité consultivo puede establecerse dentro de la autoridad reguladora que puede participar al revisar las solicitudes de EC.

Los países deben considerar si tienen recursos suficientes para establecer su propio mecanismo de registro de EC y si tienen la capacidad reguladora para evaluar la información suministrada y supervisar los estudios realizados en su territorio. Inicialmente deben considerar promulgar los requisitos de información que este en proporción con su estructura organizativa y considerar ampliar a mayor escala los requisitos hacia un procedimiento de registro formal, solo cuando esta estructura se convierte en una más sofisticada.

Los evaluadores deben revisar los requisitos exigidos por la ARN para autorizar los diversos estudios clínicos y también verificar cómo la ARN organiza la vigilancia de los ensayos clínicos puestos en marcha para asegurar el cumplimiento con las condiciones originales de autorización (protocolo aprobado, curriculum de investigadores, etc.).

8.1 Base legal

Los evaluadores deben revisar los requisitos legales vigentes y determinar si las regulaciones apropiadas han sido promulgadas.

La legislación debe proveer sanciones adecuadas y proporcionales, penalidades y proceso judicial conforme a las violaciones de la legislación vigente (vea inspección reguladora para ejecución y cumplimiento de actividades).

8.2 Directrices

Los evaluadores deben revisar los documentos de orientación publicados para diferentes tipos de `actores claves` y si abarcan el alcance de la legislación y regulaciones vigentes. Si es aplicable, debe comprobarse si hay coherencia con la orientación de la OPS/OMS y cualquier diferencia identificarla.

8.3 Supervisión Ética

Los evaluadores deben poder evaluar el alcance de los controles aplicados por la ARN y revisar la supervisión ética aplicada a los ensayos clínicos.

Los evaluadores deben prestar especial atención a la prevención de conflictos de intereses y asegurar que los temas de confidencialidad se tengan en cuenta.

El equipo evaluador debe tener la oportunidad de entrevistar al presidente o miembros representativos del CEI así como visitar los establecimientos.

8.4 Organización y estructura

Los evaluadores deben identificar la estructura de la organización para llevar a cabo esta función reguladora; si la misma función es delegada o descentralizada y en particular a qué nivel del país (central, regional o local). Si diferentes organizaciones se involucran a diferentes niveles del estado los evaluadores deben revisar el nexo entre estas organizaciones y en particular cómo el intercambio de información esta establecido y administrado

8.5 Procedimientos de evaluación

Los evaluadores deben revisar los procedimientos con relación a sus resultados esperados, su nivel de detalle y conveniencia en relación a la capacitación proporcionada y las medidas aplicadas para verificar las actividades descritas.

Los evaluadores en particular deben revisar su coherencia con la orientación, regulaciones y legislación vigente.

Los evaluadores deben identificar el nivel en que la inspectoría esta involucrada en el control de ensayos clínicos, definiendo en particular que tipo de inspección esta siendo realizada. Los siguientes indicadores pueden ser usados para identificar el nivel de vigilancia por la ARN:

- Número de ECs inspeccionados para BPM y BPC comparado al número de aplicaciones EC recibidas
- Número de inspectores involucrados
- Número promedio de días ocupados en terreno

8.6 Recursos humanos y otros

La evaluación de recursos humanos debe centrarse en aspectos cuantitativos y cualitativos. Para los aspectos cuantitativos los evaluadores pueden decidir usar los siguientes indicadores para identificar si se están poniendo a disposición recursos humanos adecuados para llevar a cabo las actividades planificadas:

- Carga de trabajo para las funciones realizadas con los siguientes indicadores: número de ensayos clínicos y número de solicitudes de enmiendas recibidas
- Número de personal involucrado en el control de ensayos clínicos
- Trabajo acumulado o generado (carga de trabajo comparado con el número de decisiones en solicitudes de EC recibidas)

- Número promedio de días tomados por la ARN para tomar una decisión y/o número promedio de días tomados por el CEI para tomar una decisión .

Los evaluadores deben revisar si el personal involucrado en los procesos son plenamente competentes en particular en las siguientes especialidades:

- Bioestadístico,
- Farmacólogo clínico,
- Médico.

Los que evaluaban las aplicaciones de EC deben tener conocimiento apropiado de las leyes y regulaciones vigentes, un conocimiento amplio de principios y prácticas internacionalmente aceptadas para la conducción de investigación clínica en conformidad con la BPC, incluyendo los requisitos éticos para la protección de los sujetos humanos incluidos en la investigación.

Si expertos externos o un comité asesor/técnico participan en este proceso regulador, los evaluadores deben referirse a las preguntas aplicables en el Capítulo 3.8.

8.7 Registros y resultados

Los evaluadores deben revisar cómo toda la información recogida durante el proceso de aprobación es administrada y que clase de información es registrada y archivada por la organización.

Mientras es revisada la implementación de procedimientos internos de la organización, los evaluadores deben muestrear los registros generados y comprobar su contenido. Los objetivos internos, la planificación a futuro y los plazos proyectados deben ser confirmados por la evidencia revisada.

8.8 Disponibilidad de información

Los evaluadores deben revisar la información que está públicamente disponible, si los medios usados (página web, boletín oficial u otro boletín de la ARN) son apropiados y si la información es mantenida y actualizada en forma regular.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Reglamentos, leyes, decretos
- Directrices
- Buenas prácticas clínicas
- Buenas prácticas de laboratorio
- Lista del comité ético
- Lista de los miembros del comité ético
- Procedimientos internos
- Procedimientos para seleccionar y nombrar a los miembros de los comités éticos
- Procedimientos para revisar un aplicación/protocolo de EC por el CEI

- Procedimientos internos, plantillas y registros
- Procedimientos internos para tratar las reacciones adversas y los registros de la droga y/o el medicamento
- Lista de personal con sus calificaciones
- Lista de los ensayos clínicos autorizados, rechazados o retirados (por año)

Referencias

Handbook: Quality practices in basic biomedical research (ISBN 92 4 159445 4 120 p)

Handbook: Good laboratory practice (TDR/PRD/GLP/01.2 226 p)

Handbook: Non-Clinical Safety Testing (TDR/PRD/NCT/04.1 117 p)

Good laboratory practice: training manual (TRAINEE) (TDR/PRD/GLP/01.1B 141 p)

Good laboratory practice: training manual (TRAINER) (TDR/PRD/GLP/01.1A 302 p)

World Medical Association: Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

International Ethical Guidelines for Biomedical research involving Human Subjects (Geneva 2002: ISBN 92 9036 075 5)

Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research TDR/PRD/ETHICS/2000.1

Surveying and evaluating ethical review practices 2002 22 pages TDR/PRD/ETHICS/2002.1

Operational guidance: Information needed to support clinical trials of herbal products (TDR/GEN/Guidance/05.1)

Operational Guidelines for the Establishment and Functioning of Data and Safety Monitoring Boards (TDR/GEN/Guidelines/05.1)

Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products - Annex 3 in The use of essential medicines. 6 Report, WHO, 1995 ((WHO Technical Report Series, N°850)

Good manufacturing practices: Supplementary guidelines for the manufacture of investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans - Annex 7 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 34 Report, WHO, 1996 ((WHO Technical Report Series, N°863)

Handbook for good clinical research practice (GCP) - guidance for implementation (WHO; 2005; 125 pages)

Workbook for Investigators (TDR/PRD/GCP/02.1b 272 p) - TDR 2002

Good clinical practices: Document of the Americas - WHO Pan American Health Organization and Pan American Network for medicine regulatory harmonization

The Development Safety Update Report (DSUR): Harmonizing the Format and Content for Periodic Safety Reporting During Clinical Trials (Report of CIOMS Working Group VII - Geneva 2006: ISBN 92 9036 080 1)

Management of Safety Information from clinical Trials (Report of CIOMS Working Group VI - Geneva 2005: ISBN 92 9036 079 8)

Additional guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies - Annex 9 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

BORRADOR

9.- Inspecciones regulatoras y actividades de fiscalización - Módulo 9

Objetivo:

Evaluar la estructura de la organización para inspeccionar y vigilar el cumplimiento con los requerimientos vigentes y tomar las acciones necesarias para su cumplimiento

La capacidad administrativa de la ARN debe ser complementada por una inspectoría eficaz, capacitada y dirigida a vigilar el cumplimiento de la legislación.

Este módulo tiene por objeto asegurar que todas las actividades en los medicamentos fabricados, importados, exportados, distribuidos, etc., cumplan con los requisitos de seguridad y de calidad, así como con las regulaciones. Las actividades de inspección requieren a personal motivado, bien capacitado y adecuadamente remunerado. Directrices de la OPS/OMS en la inspección están disponibles y contienen el marco del sistema de calidad para la inspectoría de la ARN, listas de verificación para inspectores, formularios modelo, formatos estándares para informes y otras referencias útiles.

La evaluación adecuada de la inspección reguladora y las actividades de fiscalización pueden requerir una revisión de cómo otras oficinas relevantes conforme a la aplicación de la ley, adheridas a organismos/autoridades gubernamentales relacionadas están involucradas en estas actividades.

Los evaluadores deben determinar cómo la ARN ha establecido sus estrategias de aplicación para promover el cumplimiento de las regulaciones de medicamentos. Estas estrategias deben basarse en una pirámide de sanciones que deben aplicarse de una manera proporcional según la no-conformidad identificada. Procedimientos internos adecuados deben establecerse e implementarse.

Los evaluadores deben identificar la unidad de la ARN que es responsable de tales actividades de fiscalización para determinar si pueden evitarse conflictos de intereses y demostrar independencia en la toma de decisiones.

La ARN debe trabajar en estrecha colaboración con otros organismos de fiscalización, policía y tribunales judiciales que quizás intervengan en el sector farmacéutico.

9.1 Base legal

Los evaluadores deben revisar los requisitos legales aplicables y determinar si las regulaciones apropiadas han sido promulgadas.

Debe haber disposiciones legales para inspeccionar las instalaciones y/o los establecimientos de titulares autorizados para comercialización, fabricantes, instituciones de investigación, agentes importadores y exportadores, distribuidores, mayoristas, minoristas y otros canales de distribución (farmacias, clínicas, consultorios, etc.) basados en los estándares aplicables.

Debe haber disposiciones legales para inspeccionar las actividades antedichas para todas las categorías de los productos farmacéuticos.

Debe haber un requisito legal para el cumplimiento de buenas prácticas (por ejemplo, buenas prácticas de fabricación, buenas prácticas clínicas, buenas prácticas de

laboratorio, buenas prácticas de distribución, buenas prácticas de vigilancia, buenas prácticas de dispensación, etc.)

La ley debe asignar poderes y autoridad adecuada a los inspectores en la descarga de sus responsabilidades, permitiéndoles en particular:

- Inspeccionar en cualquier momento razonable cualquier sitio donde productos regulados son fabricados, envasados, almacenados, distribuidos, probados o vendidos
- Tomar muestras
- Hacer copias de documentos
- Tomar fotografías de las instalaciones y equipamientos
- Incautar o detener productos regulados cuando se cree que hay una violación.
- Abrir y revisar cualquier receptáculo o paquete que contiene artículos sujetos a la legislación pertinente
- Recibir cooperación total del personal en las instalaciones inspeccionadas quienes no deben dificultar las investigaciones que están siendo emprendidas.

Los evaluadores deben poder determinar si el alcance de la inspección y las actividades de fiscalización abarca todos los requisitos que tienen que satisfacerse por los "actores claves".

9.2 Directrices

Los evaluadores deben revisar los documentos de orientación publicados para diferentes tipos de `actores claves` y si abarcan el alcance de la legislación y regulaciones vigentes. Si es aplicable, debe comprobarse si hay coherencia con la orientación de la OPS/OMS y cualquier diferencia identificarla.

9.3 Organización y estructura

Los evaluadores deben identificar la estructura de la organización para llevar a cabo esta función reguladora; si la función es delegada o descentralizada y en particular a qué nivel del país (central, regional o local). Si diferentes organizaciones se involucran a diferentes niveles del estado los evaluadores deben revisar el nexo entre estas organizaciones y en particular cómo el intercambio de información esta establecido y administrado

9.4 Sistema de gestión de calidad

Los evaluadores deben revisar el sistema de gestión de calidad implementado dentro de la inspectoría y el cumplimiento de los requisitos de referencia en los sistemas de gestión de calidad. Un documento de orientación de la OPS/OMS o un estándar internacional en los sistemas de gestión de calidad puede usarse como referencia. Cualquiera que sea el caso, el cuestionario incluido en este módulo debe abordar los temas principales con respecto a un sistema de gestión de calidad (vea también el Capítulo 3.5).

9.5 La planificación y procedimientos internos

Los evaluadores deben revisar la inspección y los procedimientos operativos con relación a los resultados esperados, su nivel de detalle en relación a la capacitación proporcionada y las medidas aplicadas para verificar las actividades descritas.

Los evaluadores en particular deben revisar su coherencia con la orientación, regulaciones y legislación vigentes.

Los siguientes indicadores pueden ayudar a los evaluadores a determinar el nivel de las actividades de fiscalización que están siendo realizadas:

- Número de medidas administrativas expedidas
- Número de licencias retiradas o suspendidas
- Número de procesamientos judiciales presentados
- Número de sanciones legales aplicadas
- Número promedio de días para tomar una medida administrativa

9.6 Recursos humanos y otros

La evaluación de recursos humanos debe centrarse en aspectos cuantitativos y cualitativos. Para los aspectos cuantitativos los evaluadores pueden decidir usar los siguientes indicadores para identificar si se están poniendo a disposición recursos humanos adecuados para llevar a cabo las actividades planificadas:

- Número de inspectores involucrados por categoría de inspección
- Número de establecimientos inspeccionados por categoría de inspección comparado con el número de establecimientos autorizados por categoría de inspección
- Número promedio de días ocupados en terreno por categoría de inspección

Estos indicadores deben permitir a los evaluadores determinar el alcance de las actividades de la inspectoría y el nivel de fiscalización realizada a los “actores claves”. Como resultado debe poder proveer información sobre el cumplimiento de estos “actores claves” con la regulación en cuestión

Los evaluadores deben revisar si los inspectores son plenamente competentes para la inspección de la BPM y debe determinar en particular si tienen las siguientes aptitudes:

- Académicamente capacitado en una disciplina reconocida científica/tecnológica relacionada con ciencias farmacéuticas;
- Experiencia personal en la fabricación o control farmacéutico;
- Haber completado satisfactoriamente un curso reconocido de capacitación sobre auditoría de los sistema de gestión de calidad;
- Haber experimentado al menos 10 días de capacitación de por año (por ejemplo, cursos, simposios, conferencias, etc.);
- Tener conocimiento práctico competente de las directrices aplicables BPM a los productos farmacéuticos y/o a los procedimientos de inspección BPM de la ARN;

- Haber recibido una capacitación apropiada en los procedimientos y técnicas actuales para inspecciones BPM antes de que se conduzca una inspección independiente;
- Tener cualidades personales como la integridad, la discreción y el carácter requerido de un inspector BPM.

Los evaluadores también deben determinar si los inspectores tienen el soporte logístico necesario para realizar su misión y completar las actividades planificadas.

9.7 Registros y resultados

Los evaluadores deben revisar cómo toda la información recogida durante el proceso de fiscalización es administrada y que clase de información es registrada y archivada por la organización.

Mientras es revisada la implementación de procedimientos internos de la organización, los evaluadores deben muestrear los registros generados y comprobar su contenido. Los objetivos internos, la planificación a futuro y los plazos proyectados deben ser confirmados por la evidencia revisada.

Los evaluadores deben verificar si los resultados de este proceso se usaran como entrada-insumo para procesos relacionados tales como autorización de comercialización o licencias de establecimientos.

9.8 Disponibilidad de información

Los evaluadores deben revisar que tipo de información está públicamente disponible, si los medios usados (página web, boletín oficial u otro boletín de la ARN) son apropiados y si la información es mantenida y actualizada en forma regular.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Reglamentos, leyes, decretos
- Publicaciones, orientación
- Política de calidad y sus objetivos
- Designación de gerentes de calidad y descripción del puesto
- Manual de inspección de calidad
- Minutas de revisión de la dirección
- Procedimiento para el de control de documentación
- Planes de inspección
- Lista de equipo (logística, computadora, etc.)
- Procedimiento para planificación, implementación de auditoría interna y seguimiento de las medidas correctivas
- Informes de auditoría y seguimientos
- Indicadores de calidad (plazo, notificación)
- Procedimiento para la investigación de no-conformidades y registros

- Procedimiento para la iniciación, decisión e implementación de medidas correctivas y preventivas y verificar la eficacia y los registros
- Procedimiento para tratar quejas y devoluciones
- Procedimiento para la inspección (preparación, planificación, realización y seguimiento)
- Procedimiento para muestreo y registros
- Formato del informe de inspección
- Informes de inspección
- Planificación de inspecciones para un año específico
- Procedimiento para entregar o retirar un certificado de BPM
- Procedimiento para aprobar o cerrar instalaciones, entregando cartas y/o avisos de advertencia de no-conformidades
- Procedimiento para reclutamiento, capacitación y calificación de inspectores con recalificación periódica y registros
- Lista de inspectores con sus alcances de intervención
- Lista de establecimientos inspeccionados
- Lista de cartas y/o notificaciones de advertencia sobre no-conformidades entregadas
- Formato/plantilla del certificado

Referencias:

Quality systems requirements for national good manufacturing practice Inspectorates - Annex 8 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 36 Report, WHO, 2002 ((WHO Technical Report Series, N°902)

Example of a SOP for planning of inspections - Appendix 9 in Annex 6 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

Example of a SOP for preparing for an inspection - Appendix 10 in Annex 6 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

Example of a SOP for performing an inspection - Appendix 11 in Annex 6 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 40 Report, WHO, 2006 ((WHO Technical Report Series, N°937)

Guidance on Good Manufacturing Practices (GMP): Inspection report - Annex 6 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 37 Report, WHO, 2003 (WHO Technical Report Series, N°908)

WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials - Annex 4 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 39 Report, WHO, 2005 (WHO Technical Report Series, N°929)

Guidelines on pre-approval inspections - Annex 7 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 36 Report, WHO, 2002 (WHO Technical Report Series, N°902)

Guidelines for inspection of medicine distribution channel - Annex 6 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 35 Report, WHO, 1999 (WHO Technical Report Series, N°885)

Provisional guidelines on the inspection of pharmaceutical manufacturers - Annex 2 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 32 Report, WHO, 1992 (WHO Technical Report Series, N°823)

BORRADOR

10.- Laboratorio Nacional de control de calidad - Módulo 10

Objetivo:

Evaluar la estructura de la organización para analizar productos farmacéuticos.

Los laboratorios de control de calidad son responsables de verificar, mediante los análisis apropiados, si los medicamentos son de la calidad requerida antes y después de la comercialización. Los recursos y la capacidad técnica para llevar a cabo estas actividades a nivel de país varían enormemente pero cada ARN debe tener acceso a un laboratorio de control de calidad el cual también desempeñará un papel importante en el proceso de registro y la vigilancia post-comercialización de la calidad del producto.

Se recomienda en general que todos los países deban tener acceso al menos a un laboratorio pequeño donde puedan realizarse pruebas básicas y que tales establecimientos básicos gradualmente se amplíen. Las pruebas podrían realizarse adecuadamente y más eficazmente en costos en una institución ya existente, como en un departamento de la farmacia universitario o laboratorio independiente.

10.1 Base legal

Los evaluadores deben revisar los requisitos legales vigentes y determinar si las regulaciones apropiadas han sido promulgadas.

10.2 Directrices

Los evaluadores deben revisar los documentos de orientación publicados para diferentes tipos de `actores claves` y si abarcan el alcance de la legislación y regulaciones aplicables. Debe comprobarse si hay coherencia con la orientación de la OPS/OMS y cualquier diferencia identificarla.

10.3 Organización y estructura

Los evaluadores deben identificar la estructura de la organización para llevar a cabo las funciones reguladoras; si la misma función es delegada o descentralizada y en particular a qué nivel del país (central, regional o local). Si diferentes organizaciones se involucran a diferentes niveles del estado los evaluadores deben revisar el nexo entre estas organizaciones y en particular cómo el intercambio de información esta establecido y administrado

10.4 Sistema de gestión de calidad

Los evaluadores deben revisar cómo la organización satisface los requisitos para los sistemas de gestión de calidad adoptados como referencias. Estos quizá sean un documento de orientación de la OPS/OMS o un estándar internacional en sistemas de gestión de calidad. Cualquiera que sea el caso, el cuestionario incluido en este módulo debe abordar los temas principales con respecto a un sistema de gestión de calidad (vea también capítulo 3.5).

10.5 Procedimientos de control de calidad

Los evaluadores deben revisar los procedimientos con relación a sus resultados esperados, su nivel de detalle en relación a la capacitación proporcionada y los controles aplicados para verificar las actividades descritas.

Los evaluadores deben revisar en particular su coherencia con la orientación, regulaciones y legislación vigentes.

10.6 Recursos humanos

La evaluación de recursos humanos debe centrarse en aspectos cuantitativos y cualitativos.

Para los aspectos cuantitativos los evaluadores pueden decidir usar los siguientes indicadores para identificar si se están poniendo a disposición recursos humanos adecuados para llevar a cabo las actividades planificadas:

- Número de personal científico involucrado en las actividades de análisis
- Número de productos farmacéuticos analizados y certificados emitidos por categoría de producto
- Número de productos farmacéuticos analizados y encontrados como no-conformes

Los siguientes indicadores deben permitirles a los evaluadores determinar en qué medida las actividades de laboratorio de control de calidad están involucradas en las actividades de conformidad a lo establecido:

- Número de productos farmacéuticos analizados por categoría de producto comparado con el número de autorizaciones concedidas por categoría
- Número de productos farmacéuticos retirados sobre la base de los resultados entregados por el LNCC
- Número de registros suspendidos o retirados sobre la base de los resultados expedido por el LNCC

Los evaluadores deben revisar si el personal involucrado en los procesos de control de calidad son plenamente competentes: los analistas deben ser graduados en farmacia, química analítica, microbiología u otra área relevante y capacitación apropiada impartida en disciplinas o técnicas específicas (espectrofotometría, instrumental, etc).

10.7 Infraestructura y equipo

Los evaluadores deben revisar la disponibilidad y la adecuación del equipo para realizar las pruebas.

Los evaluadores en particular deben evaluar la adecuación de instalaciones, ambiente de trabajo y espacio de trabajo. Los siguientes indicadores pueden ser usados por los evaluadores:

- Número de personal científico involucrado en las actividades de ensayos o pruebas analíticas
- Área de superficie del LNCC
- Número de personal científico comparado con el área de superficie
- Número de análisis no realizados debido a falta de equipo adecuado

10.8 Estándares/materiales de referencia y reactivos

Los evaluadores deben evaluar los procedimientos existentes para la adquisición, preparación, manejo y prueba de estándares/materiales de referencia y reactivos.

10.9 Programa de seguridad

Los evaluadores deben verificar la disponibilidad del programa de seguridad y cualquier medida para comprobar su eficacia.

10.10 Subcontratación

Los evaluadores deben revisar cómo el laboratorio de control de calidad supervisa los análisis que se subcontratan a otro laboratorio/institución.

10.11 Registros y resultados

Los evaluadores deben revisar cómo toda la información recogida durante el proceso de análisis es administrada y que clase de información es registrada y archivada por la organización.

Mientras es revisada la implementación de procedimientos internos de la organización, los evaluadores deben muestrear los registros generados y comprobar su contenido. Los evaluadores deben verificar si los resultados de este proceso se usarán como entrada-insumo para procesos relacionados tales como la autorización de comercialización.

Evidencia documentada a ser estudiada

- Reglamentos, leyes, decretos
- Archivos de información del laboratorio
- Política de calidad y objetivos
- Designación de gerentes de calidad y descripción del puesto
- Manual de calidad
- Registros de revisión de administración del LNCC
- Procedimientos para control de documentación
- Plan de prueba o programa
- Lista de equipos
- Procedimientos para planificación, implementación de auditoría interna y seguimiento de medidas correctivas
- Informes de auditoría y seguimientos
- Indicadores de calidad (plazos, notificación)
- Procedimientos para investigaciones de no-conformidades y registros
- Procedimientos para tratar quejas y registros
- Procedimientos para iniciación, selección e implementación de acciones correctivas y preventivas y verificar eficiencia y registros

- Procedimientos internos para gestión de muestras
- Procedimientos internos para la puesta a prueba, validación analítica, calificación de equipos y mantenimiento; calibración y registros
- Planificación de mantenimiento de equipos
- Política de repetición de pruebas.
- Procedimientos internos para la manipulación de resultados fuera de especificación
- Procedimientos internos para la manipulación de materiales de referencia y reactivos
- Organigrama
- Plan de capacitación e implementación de seguimiento
- Lista del personal con sus calificaciones
- Lista de equipo
- Lista de actividades de mantenimiento y calibración
- Lista de estudios de preeficiencia en los cuales el LNCC ha participado
- Registros de libros
- Mapa del laboratorio
- Directrices de seguridad
- Contratos de actividades subcontratadas
- Lista de análisis subcontratado

Referencias:

Basic Tests for Medicines - Pharmaceutical Substances, Medicinal Plant Materials and Dosage Forms (WHO; 1998; 100 pages)

Good practices for national pharmaceutical control laboratories - Annex 3 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 36 Report, WHO, 2002 ((WHO Technical Report Series, N°902)

Considerations for requesting analysis of medicine samples - Annex 4 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 36 Report, WHO, 2002 ((WHO Technical Report Series, N°902)

Model certificate of analysis - Annex 10 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 36 Report, WHO, 2002 ((WHO Technical Report Series, N°902)

Validation of analytical procedures used in the examination of pharmaceutical materials - Annex 5 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation 32 Report, WHO, 1992 ((WHO Technical Report Series, N°823)

Training program in medicine analysis - WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation 30 Report, WHO, 1987 ((WHO Technical Report Series, N°748)

Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials (WHO; 1998; 128 pages)

Guideline for preparing a laboratory information file (LIF) - Annex 5 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparation. 38 Report, WHO, 2004 (WHO Technical Report Series, N°917)

List of available International Chemical Reference Substances Annex 2 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 41st Report, WHO, 2007 (WHO Technical Report Series, N°943)
General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances Annex 3 in WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. 41st Report, WHO, 2007 (WHO Technical Report Series, N°943)

BORRADOR

Anexo 1: Términos de Referencia para el equipo evaluador:

Fecha y lugar:

Propósito de la misión:

- Revisar, en cooperación con los funcionarios de la (nombre de ARN) de (nombre del país), la situación reglamentaria de medicamentos y preparar un informe sobre los hallazgos de la evaluación
- Discutir el informe con los `interesados directos` pertinentes para lograr consenso en su contenido.
- Desarrollar un plan de acción nacional en cooperación con los funcionarios de la (nombre de ARN) de (nombre del país)

Método de trabajo:

- Entrevista con funcionarios de la (nombre de ARN) de (nombre del país) y otros actores relevantes.
- Evaluar los documentos pertinentes, los informes, procedimientos, etc.
- Reunirse y discutir con personas claves e `interesados directos`.

Actividades

- Visita a la (nombre de ARN) de (nombre del país) y otras instituciones relevantes
- Entrevistas a directivos y equipo técnico usando la herramienta de recolección de datos OPS/OMS y otros documentos pertinentes
- Entrevista, si es necesario, a asociaciones empresariales farmacéuticas y asociaciones profesionales pertinentes como colegios de farmacia, médicos y asociaciones de la salud, etc.
- Revisar los documentos, los informes del país y estudios ya existentes.
- Escribir un proyecto de informe de evaluación que indique las brechas principales en la reglamentación de medicamentos, así como también las posibles recomendaciones para su mejoramiento.
- Discutir el proyecto de informe de evaluación con el personal clave de la ARN y finalizar el reporte.
- Elaborar un plan de acción nacional en cooperación con los funcionarios de (nombre de ARN) para mejorar la reglamentación de medicamentos en (nombre del país).

Resultados esperados

- Informe de evaluación del Sistema Regulador de Medicamentos
- Herramienta completada de recopilación de datos de la OPS/OMS
- Plan de acciones correctivas

Anexo 2:

Para la selección de expertos que participan en las evaluaciones de las ARNs, en el marco de Autoridades Reguladoras de Medicamentos de Referencia de la Organización Panamericana de la Salud, se usa el Procedimiento operativo estandarizado ad-hoc.

BORRADOR

Anexo 3: El ejemplo de compromiso de Confidencialidad

CONVENIO DE CONFIDENCIALIDAD POR LOS MIEMBROS DE EQUIPO DE PARTICIPANTES QUE EVALUARÁN EL SISTEMA NACIONAL DE REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS.

Mientras este visitando y evaluando los Estados Miembros de OPS como un asesor experto, usted tendrá acceso a cierta información perteneciente a las instituciones evaluadas. Tal información en adelante denominado "la Información" debe considerarse y manejarse como confidencial y es de propiedad de las partes mencionadas.

En este sentido, estoy de acuerdo en :

1. No usar la Información para otras finalidades diferentes de aquellos solicitadas por esta misión; y
2. No revelar o suministrarle la Información a cualquier persona que no sea parte del equipo evaluador y está unido mediante las obligaciones similares de la confidencialidad y la no utilización como figura en este documento.

Sin embargo, no estaré obligado por cualquier convenio de confidencialidad y la no utilización en la medida en que sea claramente capaz de demostrar esa parte de la Información:

1. Fue conocida por mí antes de participar en la evaluación o mas allá de las instituciones evaluadas; o
2. Fue de dominio público al momento de ser parte del equipo evaluador mas allá de las instituciones evaluadas; o
3. Podría pasar a formar parte del dominio público mediante otras fuentes ajenas a mí.

Además me comprometo a no comunicar mis resultados o aquellos de los del equipo expertos con los cuales participaré, así como también las recomendaciones sugeridas o decisiones a cualquier tercero, salvo si explícitamente es solicitado por escrito.

Confirmando que la información revelada por mí en la Declaración de los Intereses es correcta y que ninguna situación de conflicto de intereses real, potencial o evidente se conocida por mí.

Me comprometo a advertir con prontitud de cualquier cambio en las circunstancias anteriores, incluido si un tema surge durante el curso de mi trabajo para OPS.

Por la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento.

Firma _____
Nombre _____
Institución _____
Lugar _____ Fecha _____

Anexo 4: Ejemplo de una declaración de no conflicto de intereses para evaluadores

DECLARACIÓN DE NO CONFLICTOS DE INTERESES PARA LOS MIEMBROS DEL EQUIPO QUE PARTICIPA EN LA EVALUACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE REGULACIÓN.

Mientras este visitando y evaluando los Estados Miembros de OPS como un asesor experto usted tendrá acceso a cierta información perteneciente a las instituciones evaluadas. Tal información en adelante denominado "la Información" debe considerarse y manejarse como confidencial y es de propiedad de las partes mencionadas.

En este sentido, declaro que:

- Que yo cumpliré mis funciones exclusivamente como un asesor;
- No tengo ninguna situación de conflicto de intereses real, potencial o evidente, incluyendo ningún interés financiero o de otro tipo en, y/u otra relación con un tercer, que:
 - puede tener un interés comercial atribuido en obtener el acceso a cualquier información confidencial obtenida en el curso de la visita de evaluación, o
 - puede tener un interés personal en el resultado de la visita de evaluación incluidos, pero no limitado a terceros tales como los fabricantes de medicamentos o vacunas.

Me comprometo a advertir con prontitud de cualquier cambio en las circunstancias anteriores, incluido si un tema surge durante el curso de mi trabajo para OPS.

Por la presente acepto y estoy de acuerdo con condiciones y provisiones contenidas en este documento.

Firma _____

Nombre _____

Institución _____

Lugar _____ Fecha _____

Anexo 5: Propuesta de Programa de Evaluación al Sistema Regulator

Horario	Actividades	Experto involucrado
	Domingo	
	Llegada al país	Equipo
20:00 hrs.	Reunión, equipo de expertos, revisión general de la misión.	Equipo
	Lunes	
8:30 - 9:00	Apertura de la Misión	OPS y ARN
9:00 - 9:30	Objetivos y alcances	Líder del equipo
9:30 -10:15	Estructura, Misión, Visión y Objetivos de la ANR	Director ARN
	Café	
10:30 -13:00	Funciones del Organismo Regulator	Directores y equipo
13:00 -14:00	Almuerzo	
14:00 – 17:30	Funciones del Organismo Regulator	Directores y equipo
19:00 – 20:00	Reunión de equipo evaluador	Equipo
	Martes	
8:30 – 17:30	Evaluación del Sistema Regulator y ARN	Equipo 1
8:30 – 17:30	Evaluación de Registro y autorización de mercado	Equipo 2
8:30 – 17:30	Fiscalización y licenciamiento de productores	Equipo 3
8:30 – 17:30	Laboratorio Nacional de Control	Equipo 4
19:00 – 20:00	Reunión de equipo evaluador	Equipo
	Miércoles	
8:30 – 17:30	Evaluación de Farmacovigilancia	Equipo 1
8:30 – 17:30	Evaluación de Autorización de Ensayos Clínicos	Equipo 2
8:30 – 17:30	Visita a laboratorio productor	Equipo 3
8:30 – 17:30	Vigilancia de Mercado	Equipo 4
19:00 – 20:00	Reunión de equipo evaluador	Equipo
	Jueves	
8:30 – 16:00	Informe y propuesta de plan de acción	Equipo
16:00 – 17:00	Reunión con Directivos de la ARN	Equipo y ARN
17:00 – 19:00	Preparar presentación	Equipo
19:00 – 20:00	Reunión de equipo evaluador	Equipo
	Viernes	
9:00 – 11:00	Presentación de los resultados de la Evaluación	Equipo y ARN
11:00 – 13:00	Discusión del Informe con Directivos de la ARN	Equipo y ARN
13:00 – 14:00	Almuerzo	
14:00 -15:30	Planificación de acciones correctivas	Equipo
15:30 – 17:00	Finalización de Informe	Equipo

Anexo 6: Lista de instituciones que se sugiere ser visitadas y miembros del personal de la ARN a ser entrevistados.

Durante la visita de evaluación deben planificarse reuniones con los siguientes actores:

- Ministerio de salud/Ministerio de industria,
- Representantes de la autoridad reguladora y otras organizaciones involucradas en funciones de reglamentación,
- Personal de autoridad reguladora u organización,
- Representantes de la Asociación de Industria de fabricantes, distribuidores, importadores y exportadores,
- Representantes de la Asociación Profesional de médicos generales, enfermeras y farmacéuticos
- Colegios de profesionales (colegio de médicos, colegio de farmacéuticos)
- Representantes de asociaciones de consumidor,
- Periodistas.
- Asociaciones/organizaciones no gubernamentales, Organismos nacionales de medicamentos
- Organizaciones de investigación de salud
- Presidente o representantes de Comités consultivos
- Presidente o representantes de IRB/CEI
- Representantes de asociaciones universitarias
- Otros

Anexo 7: El ejemplo del contenido de un formato de informe:

Informe de evaluación de autoridades reguladoras de Medicamentos.

Tabla de contenidos:

Resumen Ejecutivo y recomendaciones principales:

1. Información general sobre la evaluación
 - 1,1. Propósito de la evaluación
 - 1,2. El lugar y la fecha de la evaluación
 - 1,3. El método de trabajo
 - 1,4. Los miembros de la misión.
2. Información general sobre el país
3. Resultados y recomendaciones
 - 3,1. Organización del Sistema Nacional de Regulación de Medicamentos.
 - 3,2. La legislación y regulaciones
 - 3,3. La Autoridad Reguladora
 - 3.3.1 Recursos humanos
 - 3.3.2 Herramientas reglamentarias
 - 3.3.3 Infraestructura
 - 3.3.4 Transparencia y Confidencialidad
 - 3.3.5 Tecnología de la información
 - 3,4 Funciones Regulatorias (bases legales, estructura, procedimientos y resultados y recomendaciones)
 - 3.4.1 Registro de productos
 - 3.4.2 Inspecciones y fiscalización
 - 3.4.3 Concesión de licencias de los productores
 - 3.4.4 Ensayos clínicos
 - 3.4.5 Vigilancia del Mercado
 - 3.4.6 Farmacovigilancia
 - 3.4.7 Laboratorio de Control de calidad
4. Conclusiones y recomendaciones
5. Agradecimientos

Anexos:

1. Herramienta completada de recopilación de datos OPS/OMS
2. Lista de Organizaciones visitadas
3. Lista de personas entrevistadas
4. Lista de documentos entregados
5. Organigrama de la ARN
6. Lista de personas que participaron en la discusión del reporte
7. Lista de personas que participaron en la preparación del plan de acción
8. Plan de acción

Proyecto: Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia de OPS, EM/THR

Anexo 8: Ejemplo de formato de Plan de acciones correctivas

Fecha:

País:

Nombre de la ARN:

Preparado por: (nombre de los evaluadores, nombre de los funcionarios de la ARN)

Periodo cubierto:

Referencia a los hallazgos	Recomendaciones	Objetivo a ser alcanzado	Principales tareas/actividades a ser desarrolladas	Plazo	Persona responsable	Recursos necesarios

Anexo 9: Indicadores Cuantitativos de los procesos regulatorios.

Modulo 3: Autoridad Reguladora Nacional

- 3.1 Número total de empleados de la ARN (Ej. 2008)
- 3.2 Número de personal científico
- 3.3 Número de personal de apoyo
- 3.4 Número de personal contratado en sistemas de informática.
- 3.5 Número de personal dedicado a evaluación de calidad.
- 3.6 Número de personal reclutado en el año de referencia (Ej. 2008).
- 3.7 Número de personal cuyos contratos concluyen comparado con número de personal contratado en un período definido.

Modulo 4: Autorización de Mercado-Registro.

- 4.1 Número de personal científico involucrado
- 4.2 Número de productos con Registro vigente
- 4.3 Número de solicitudes recibidas en un año de referencia (Ej. 2008)
- 4.4 Número de solicitudes recibidas de un medicamento nuevo
- 4.5 Número de solicitudes recibidas de un producto genérico
- 4.6 Número de solicitudes recibidas de modificaciones
- 4.7 Número de solicitudes recibidas de renovaciones
- 4.8 Número de decisiones tomadas (aprobaciones, denegaciones, suspensiones) en un año de referencia.
- 4.9 Número de solicitudes pendientes.
- 4.10 Número promedio de días tomados por la ARN para la toma de decisiones en un medicamento nuevo.
- 4.11 Número promedio de días tomados por la ARN para la toma de decisiones en un producto genérico.
- 4.12 Número promedio de días tomados por la ARN para la toma de decisiones de modificaciones.
- 4.13 Número promedio de días tomados por la ARN para la toma de decisiones en las renovaciones.

Modulo 5: Licenciamiento de productores.

- 5.1 Número de personal científico involucrado en concesión de licencias de establecimiento
- 5.2 Número de plantas de fabricación licenciadas.
- 5.3 Número de plantas de fabricación de `principios activos licenciadas
- 5.4 Número de solicitudes recibidas para nuevas instalaciones en el año de referencia (Ej. 2008)
- 5.5 Número de modificaciones de una licencia inicial recibido en el año de referencia
- 5.6 Número de decisiones adoptadas (positivo, negativo, suspensión o retiros) en el año de referencia
- 5.7 Número de solicitudes pendientes.
- 5.8 Número promedio de días para la toma de decisión.

Modulo 6: Vigilancia del Mercado.

Control de importación y exportación

- 6.1 Número de solicitudes recibidas (importación y exportación)
- 6.2 Número de autorizaciones para importación concedida en el año de referencia o número de productos autorizados para importación.
- 6.3 Número de certificados para exportación expedido en el año de referencia
- 6.4 Número promedio de días para expedir estos documentos administrativos.

Control del Mercado

- 6.5 Número de productos monitoreados
- 6.6 Número de productos detectados no conforme o de la calidad deficiente en el año de referencia.

Productos deficientes/Procedimientos de Retiro

- 6.7 Número de quejas de los productos farmacéuticos recibido en el año de referencia.
- 6.8 Número de productos/lotos retirados en el año de referencia

Modulo 7: Farmacovigilancia

- 7.1 Número de profesionales de ARN involucrados en la evaluación y manejo de RAM.
- 7.2 Número de puntos de contacto (jurídica o persona natural que han notificado una RAM)
- 7.3 Número de RAM informadas por Titulares de registro, productores, importadores o distribuidores y evaluados en el año de referencia
- 7.4 Número de RAM informadas por profesionales de la salud y evaluados en el año de referencia
- 7.5 Número de RAM informadas por pacientes y evaluadas en el año de referencia
- 7.6 Número de informe periódicos recibidos y evaluados en el año de referencia.
- 7.7 Número de decisiones adoptadas (retiro de productos, cartas a los médicos, avisos para usuarios, alertas, etc.) en el año de referencia
- 7.8 Número de RAM pendiente-atraso en la evaluación.
- 7.9 Número promedio de días para toma de decisiones en temas de farmacovigilancia.

Módulo 8: Ensayos Clínicos

- 8.1 Número de personal involucrado en el control de ensayos clínicos
- 8.2 Número de solicitudes de ensayos clínicos recibido en el año de referencia
- 8.3 Número de solicitudes para enmiendas de ensayos clínicos recibido en el año de referencia
- 8.4 Número de decisiones adoptadas (aprobaciones, denegaciones, suspensiones) en solicitudes de estudios clínicos en el año de referencia.
- 8.5 Número promedio de días para toma de decisiones de la ARN
- 8.6 Número promedio de días para toma de decisiones del CEI
- 8.7 Número de personal involucrado en la inspección de ensayos clínicos
- 8.8 Número de ensayos clínicos inspeccionados en el año de referencia.
- 8.9 Número promedio de días en el sitio de inspección.

Modulo 9: Inspección y actividades de fiscalización.

- 9.1 Número total de inspectores para el sector de productos farmacéuticos.
- 9.2 Número total de inspecciones llevadas a cabo en el año de referencia
- 9.3 Número de inspectores de fabricación
- 9.4 Número de establecimientos de producción inspeccionados incluidos fabricantes extranjeros en el año de referencia.
 - 9.4.1 Número de establecimientos de producción visitados para inspección para aprobaciones previas a la autorización de comercialización.
- 9.5 Número de establecimientos de producción de principios activos inspeccionados en el año de referencia
- 9.6 Número de establecimientos de producción de principios activos visitados para inspección para aprobaciones previas a la autorización de comercialización.
- 9.7 Número promedio de días en el sitio de inspección
- 9.8 Número de inspectores para importadores, exportadores, mayoristas y distribuidores.
- 9.9 Número de establecimientos de intermediarios/importación/exportación inspeccionados en el año de referencia.
- 9.10 Número de establecimientos de intermediarios/importación/exportación de principios activos inspeccionados en el año de referencia.
- 9.11 Número de medidas administrativas (aviso de incumplimiento o notas de advertencia) expedidas en cada uno de los tres últimos años.
- 9.12 Número promedio de días para tomar una medida administrativa como incumplimiento o nota de advertencia.
- 9.13 Número de licencias retiradas o suspendidas en cada uno de los tres últimos años por temas de incumplimiento.
- 9.14 Número de acciones penales presentadas a tribunal o sanciones penales solicitadas en cada uno de los tres últimos años.
- 9.15 Número de sanciones legales impuestas por el poder judicial en cada uno de los tres últimos años.

Modulo 10: Control de Calidad

- 10.1 Número de productos farmacéuticos analizados en el marco de una solicitud de Registro en el año de referencia
- 10.2 Número de ingredientes farmacéuticos activos analizados en el marco de una solicitud de registro en el año de referencia.
- 10.3 Número de productos farmacéuticos analizados para control de importaciones en el año de referencia.
- 10.4 Número de productos farmacéuticos analizados para control del mercado en el año de referencia.
- 10.5 Número de productos farmacéuticos analizados/certificados emitidos en el año de referencia
 - 10.5a Número de productos farmacéuticos analizados y encontrados no conforme
- 10.6 Número de productos farmacéuticos retirados basados en los resultados expedido por el LNCC en el año de referencia.
- 10.7 Número de Registros suspendidos o retirados basado en los resultados expedido por LNCC en el año de referencia
- 10.8 Número de personal científico en el laboratorio de control de calidad.
- 10.9 Superficie del laboratorio de control de calidad
- 10.10 Número de análisis no realizados debido a falta de equipo adecuado

Anexo 11. Fuente principal de evidencia documental.

Sistema Regulador

Lista de Códigos, ley, decreto o la circular que establece el Sistema Regulador

Autoridad Reguladora

- Código, Reglamento, ley, decreto o circular estableciendo la autoridad reguladora
- Plan institucional, estratégico y gerencial de la ARN
- Misión, la visión, objetivos y los indicadores del ARN,
- Manual de calidad,
- Lista de los procedimientos internos
- Lista de formularios y plantillas internas
- Lista de los aranceles aplicables para licenciamiento o autorización de registro
- Organigrama/organigramas
- Código de conducta/código deontológico
- Lista de personal con sus calificaciones
- Lista de los expertos externos
- Informe anual, informe de autoevaluación

Funciones Reguladoras

(Registro, concesión de licencias de fabricantes, inspección, control de ensayos clínicos, farmacovigilancia, control de mercados, laboratorio de control de calidad)

- Disposiciones legales, ley, el decreto o circular para cada una de las funciones de regulación
- Orientación publicada en este del campo
- Procedimientos internos
- Las listas del equipo.

NOTA: Una solicitud de documentación debe enviársele con antelación a la organización siendo visitada para prepararse para la evaluación. La solicitud debe ser compatible con finalidad y alcance de la evaluación.