

E: 53203
BRN: 54444

WHO/VSQ/95.1
Original: Inglés
Dist: limitada

Servicio Nacional de Control

*DIRECTRICES PARA LA EVALUACION
DE LA CALIDAD DE LAS VACUNAS
EN PAISES NO PRODUCTORES*



ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
Ginebra

SERVICIO NACIONAL DE CONTROL

Código de pedido: WHO/VSQ/95.1

Producido por:

Organización Mundial de la Salud
Programa Mundial de Vacunas e Inmunización
Suministro y Calidad de las Vacunas
1211 Ginebra 27
Suiza

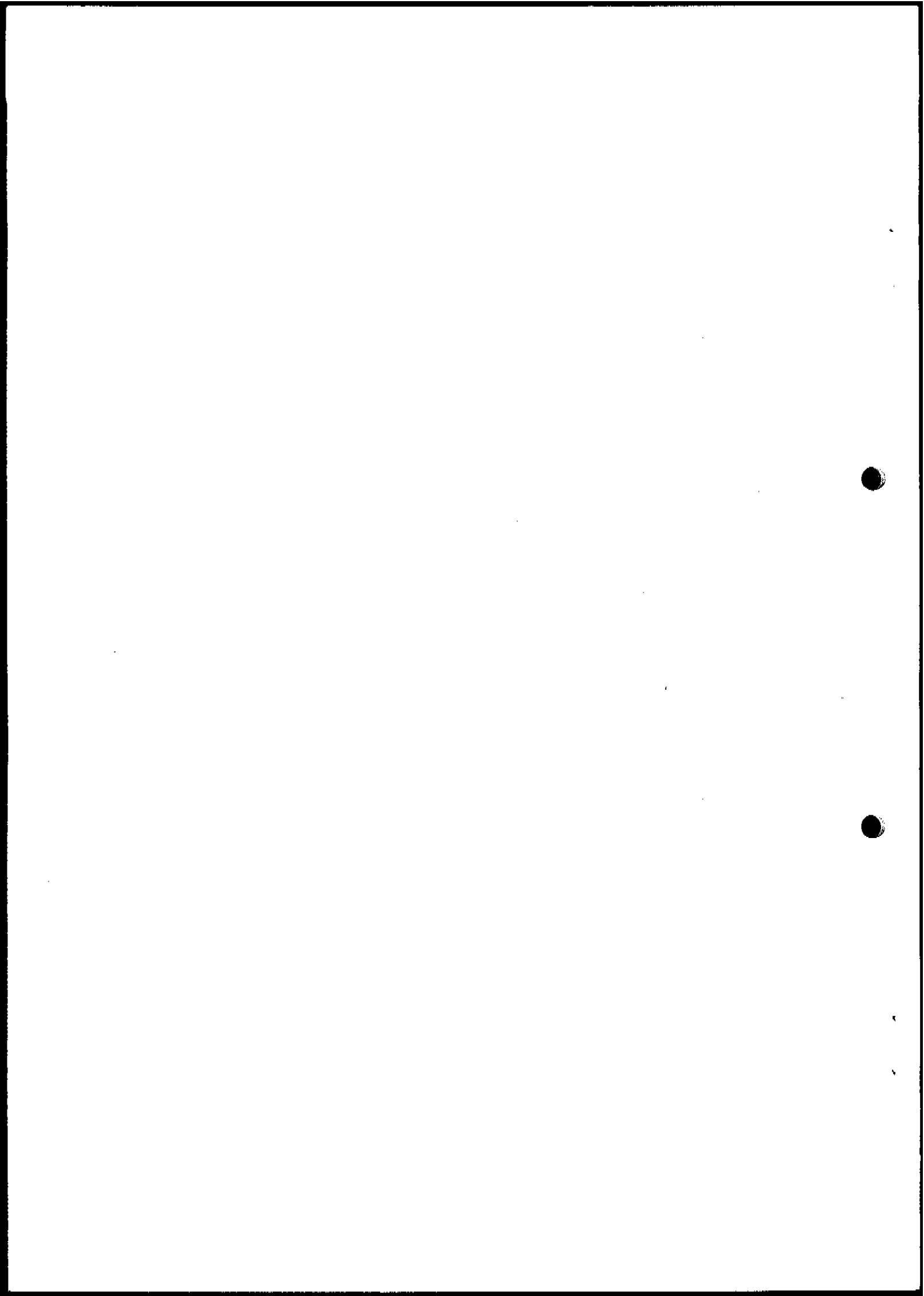
Fax: +41 22 791 4193

Enero de 1995

El presente documento no debe distribuirse al público general, y la Organización Mundial de la Salud se reserva todos los derechos al respecto. El documento no se puede reseñar, resumir, citar, reproducir o traducir, ni en su totalidad ni en parte, a menos que la OMS lo autorice previamente por escrito. Ninguna parte de él puede introducirse en un sistema de almacenamiento de datos ni difundirse en forma alguna ni por medio alguno, sea electrónico, mecánico o de otro tipo, sin previa autorización escrita de la OMS.

DIRECTRICES PARA LA EVALUACION DE LA CALIDAD DE LAS VACUNAS EN PAISES NO PRODUCTORES

1.	Introducción	1
2.	Objetivos	2
3.	Servicio Nacional de Control (SNC)	3
3.1	Mandato	3
3.2	Personal	3
3.3	Procedimientos de evaluación técnica	4
4.	Especificaciones del producto	4
5.	Adquisición	4
6.	Vigilancia de la recepción y distribución de las vacunas	5
6.1	Control de existencias	5
6.2	Evaluación de la calidad de las vacunas en caso de avería de la cadena de frío	5
6.3	Niveles de intervención para garantizar la calidad en la cadena de frío	5
7.	Desarrollo de procedimientos para la destrucción de las vacunas	6
8.	La Inspección	6
9.	Vigilancia posterior a la comercialización	7
10.	Conclusiones	8



DIRECTRICES PARA LA EVALUACION DE LA CALIDAD DE LAS VACUNAS EN PAISES NO PRODUCTORES

1. *Introducción*

La gran mayoría de los países en desarrollo no producen las vacunas que utilizan en sus programas de inmunización, sino que las importan de países productores. Si bien la responsabilidad por la calidad y coherencia de estos productos atañe a los fabricantes y viene garantizada por el servicio de concesión de licencias del país de origen, es deber del país importador velar por que la actividad, la inocuidad y la eficacia de estos productos satisfagan los requisitos nacionales.

A fin de controlar efectivamente la calidad de las vacunas, cada país debe establecer un Servicio Nacional de Control (SNC) con un adecuado soporte legislativo. Garantizar la calidad de las vacunas es un proceso complejo que va del control de las materias primas a la distribución de la vacuna, pasando por la vigilancia de la producción y la estricta observancia de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) (1). La calidad es, por tanto, un elemento incorporado al producto. El control de parámetros del producto final, tales como la actividad, la esterilidad, el contenido de coadyuvantes y la estabilidad, no garantiza por sí solo la calidad. Por otra parte, ésta debe ser preservada y confirmada hasta el momento de administrar la vacuna al usuario.

Incumbe al SNC la responsabilidad de examinar y evaluar la información sobre todos los productos de vacunación que se prevea utilizar en el país antes de autorizar su comercialización. En su análisis de los datos disponibles, tanto clínicos como sobre la inocuidad, la actividad y la eficacia, el SNC debe procurar obtener y usar información de los SNC de otros países; en una palabra, los organismos de control pequeños y con limitados recursos financieros y humanos no deberían intentar reevaluar toda la información procedente de servicios de control más experimentados.

No obstante, es competencia del SNC del país importador analizar la idoneidad, los datos sobre inocuidad, actividad y eficacia antes de otorgar una licencia. Recientemente, una serie de rápidos avances ha permitido identificar nuevos métodos de desarrollo de vacunas que en su día podrían revelarse más seguros que los empleados tradicionalmente. Esta tendencia requiere nuevas estrategias de evaluación y autorización de vacunas y subraya aún más la importancia del sistema de reglamentación. Urge que los progresos tecnológicos se acompañen paralelamente de mecanismos adecuados que contribuyan a garantizar la calidad de estos productos, como por ejemplo el establecimiento de redes entre SNC.

Una vez iniciada la distribución de los productos, los programas nacionales de inmunización deben poner en pie mecanismos de vigilancia sistemática de la cadena de frío e ideal, en colaboración con el SNC, la forma de actuar ante el posible deterioro de los productos por una excesiva exposición a temperaturas extremas.

Por medio de las actividades de un comité de vigilancia posterior a la comercialización, el SNC debe organizar sistemas de notificación y de investigación de las reacciones adversas a la inmunización. Asimismo, es deber del SNC cerciorarse de la existencia de un procedimiento escrito para la retirada rápida y eficiente de cualquier lote de un determinado producto de inmunización que haya sufrido algún tipo de alteración.

El cuadro 1 ilustra cómo deben asignarse las funciones críticas de los servicios nacionales de control en los países en función del origen de las vacunas empleadas en sus programas nacionales de inmunización. Estas pautas se aplican a los países de las dos últimas categorías: los que adquieren vacunas de fuentes independientes y los que las reciben a través del UNICEF.

Cuadro 1. Funciones críticas de control nacional, según el origen de las vacunas

Función	Producción	Participación en la producción	Oferta independiente	Suministro por medio del UNICEF
Autorización				
Evaluación clínica		acceso	acceso	acceso
Distribución de los lotes				
Pruebas de control en el laboratorio			acceso	acceso
Inspecciones				
Vigilancia poscomercialización				

Los recuadros sombreados indican que la función es esencial; "acceso" indica que la función puede correr a cargo de otra entidad.

2. *Objetivos*

Estas directrices tienen por objeto facilitar un instrumento que:

- i) pueda ser utilizado por países no productores en la evaluación de la calidad de las vacunas adquiridas para emplearlas en los programas nacionales de inmunización;

- ii) pueda ser utilizado por los consultores que ayuden a los países a evaluar su demanda, suministro y financiación de vacunas dentro del desarrollo de planes nacionales de suministro de vacunas. El cuadro 2 muestra los indicadores específicos que han de utilizarse en la evaluación de las funciones nacionales de control.

3. *Servicio Nacional de Control (SNC)*

Ante todo, es importante verificar si el país objeto de evaluación cuenta con un Servicio Nacional de Control que haya sido establecido mediante la legislación apropiada y que utilice un *modus operandi* debidamente definido por ley. Al ponderar la capacidad de los servicios nacionales para llevar a cabo la evaluación y autorización de los productos de vacunación, conviene examinar detenidamente los siguientes aspectos:

3.1 Mandato

El mandato del SNC debe establecerse mediante los estatutos pertinentes, y debe facultar para:

- a) definir los criterios a utilizar para evaluar las solicitudes de autorización;
- b) otorgar, modificar y revocar licencias para vacunas y otros productos biológicos por motivos relacionados con su inocuidad, potencia y eficacia;
- c) garantizar el ulterior uso inocuo y eficaz de cada producto de vacunación supervisando, conforme a las condiciones de la licencia, el contenido de toda forma de etiquetado (incluidos prospectos, información adjunta sobre prescripción, y publicidad) y las vías disponibles para la obtención legal del producto.

3.2 Personal

Un SNC puede estar integrado únicamente por uno o dos profesionales y el personal auxiliar necesario. El personal profesional debe conocer a fondo los diferentes aspectos del trabajo y tener experiencia práctica en ese campo. En términos generales, se precisarán las mismas aptitudes requeridas para la evaluación de las solicitudes de autorización de productos farmacéuticos generales.

El funcionario responsable estará a cargo de la evaluación y validación profesional de las solicitudes de licencia, así como de los aspectos administrativos de la autorización, la definición de prioridades y la elaboración

de calendarios para la ejecución de controles.

3.3 Procedimientos de evaluación técnica

El SNC debe tener procedimientos claramente definidos sobre la manera de conducir el propio proceso de evaluación. Puesto que la calidad de las vacunas debe ajustarse a estrictas normas internacionales, se recomienda que el SNC adopte como punto de partida las directrices sobre producción de vacunas publicadas por la OMS. El SNC puede obtener información sobre productos fabricados en otros países solicitando el Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional (2).

Según lo previsto en el Sistema de Certificación, el productor debe facilitar al importador (a través de su SNC) información que demuestre que:

- a) la vacuna ha sido registrada por el SNC del país de origen;
- b) las instalaciones donde ha sido fabricada cumplen las normas estipuladas en las Prácticas Adecuadas de Fabricación definidas por la OMS y son objeto de inspecciones periódicas del SNC; se debe atestiguar la inspección más reciente mediante un certificado PAF, según el modelo prescrito por la OMS (apéndice A).

El SNC debe pedir y procesar sin tardanza esta información.

4. Especificaciones del producto

El programa de inmunización debe elaborar, dentro del marco de una Política Farmacéutica Nacional y asesorado por el SNC, una lista de vacunas de uso recomendado para sus actividades de inmunización.

Este proceso se puede simplificar consultando las recomendaciones globales del PAI de la OMS sobre vacunas recomendadas; la Lista Nacional de Medicamentos y Vacunas Esenciales; y los datos epidemiológicos locales que puedan justificar la inclusión de una vacuna, en particular en determinadas circunstancias. Así, por ejemplo, las vacunas contra la encefalitis B japonesa y la fiebre amarilla podrían ser incluidas en algunos países.

5. Adquisición

El uso por el país importador de fuentes de vacunas autorizadas y distribuidas por servicios nacionales de concesión de licencias e control competentes e independientes contribuye significativamente a garantizar la calidad de las vacunas de origen externo. El UNICEF, con la asesoría técnica de la OMS, ha acumulado una notable

experiencia en este terreno; los países que cumplen los requisitos pueden adquirir las vacunas a través del UNICEF. Los Estados Miembros pueden optar por emplear los mecanismos de adquisición del UNICEF si satisfacen los requisitos, o abastecerse a partir de las mismas fuentes.

6. Vigilancia de la recepción y distribución de las vacunas

6.1 Control de existencias

El personal del programa de inmunización debe desarrollar procedimientos sistemáticos de control de existencias que permitan utilizar las vacunas por orden de fecha de caducidad (*first-to-expire-first-out*). La estricta observancia de este sistema debería ser exigida en todos los niveles de la red de distribución mediante una adecuada formación del personal supervisor y de los almacenistas.

La vigilancia de la fecha de caducidad y el número de lote de las vacunas a lo largo del sistema de distribución se revela de utilidad si el fabricante decide retirar el producto por motivos relacionados con su actividad, toxicidad, reacciones adversas o contaminación.

6.2 Evaluación de la calidad de las vacunas en caso de avería de la cadena de frío

Es virtualmente imposible asegurar en todo momento una protección infalible de la cadena de frío. Pueden producirse accidentes que expongan la vacuna a temperaturas desaconsejadas por el fabricante. En tales casos, puede requerirse la asistencia de un laboratorio de control si el número de vacunas afectadas es demasiado elevado (apéndices B y C). El personal de la cadena de frío debe estar capacitado para detectar y remediar con presteza los fallos de la cadena de frío. Debe haber instrucciones escritas sobre cómo proceder ante esta eventualidad.

6.3 Niveles de intervención para garantizar la calidad en la cadena de frío

- En el puerto de entrada
- Al desempaquetar la vacuna
- Al almacenarla en el depósito central
- Al recibirla en el centro de salud
- Al almacenarla en el centro de salud

La llegada de la vacuna al depósito central es el punto de partida decisivo para adoptar medidas integradas de garantía de la calidad. Es menester responder a las siguientes preguntas:

- i) ¿Corresponde la vacuna suministrada a la que se pidió?
- ii) ¿Se ajustan el etiquetado y el embalaje a las directrices pertinentes?
- iii) ¿Está la vacuna a la temperatura recomendada en la etiqueta?
- iv) Si las especificaciones de adquisición así lo estipulan, ¿se han incluido monitores 3M e indicadores (Freeze-Watch) de congelación?
- v) ¿Puede asegurarse que la vacuna no ha estado expuesta de forma prolongada antes de su recepción a altas temperaturas (más de 8 °C)?
- vi) ¿Han sido protegidas contra la congelación las vacunas absorbidas con aluminio (anatoxina tetánica, DTP, hepatitis B)? Un solo episodio de congelación puede dañar rápidamente estas vacunas.
- vii) ¿Se transportaron las vacunas directamente al depósito central sin demora alguna?

Es necesario prever medidas adicionales de control de la calidad durante el almacenamiento en función de las respuestas a las siguientes preguntas:

- i) ¿Se ha mantenido la temperatura de almacenamiento en el margen de 2-8 °C?
- ii) ¿Se ha protegido la vacuna contra la exposición a altas temperaturas durante el almacenamiento?
- iii) ¿Puede asegurarse, teniendo en cuenta lo registrado por los termómetros y los indicadores (Freeze-Watch) de congelación, que las vacunas absorbidas con aluminio no se han congelado nunca?
- iv) El tiempo de conservación que se deduce de la fecha de caducidad, ¿es suficiente en previsión de los plazos de distribución?
- v) ¿Están las etiquetas adheridas aún a los viales?
- vi) ¿Está la vacuna libre de signos visibles de contaminación?
- vii) ¿Sigue siendo apropiada la vacuna para el uso previsto?

Una respuesta negativa a cualquiera de estas preguntas obligará a tomar medidas.

7. *Desarrollo de procedimientos para la destrucción de las vacunas*

El SNC debe disponer de protocolos escritos para la destrucción y la gestión responsable de las dosis de vacuna consideradas no aptas para el uso por haberlo revelado así su evaluación tras un fallo de la cadena de frío, por los presuntos daños sufridos durante el transporte o por haber caducado. Conviene mantener un registro adecuado.

8. *La Inspección*

El SNC debe contar con una división funcional de inspección para el control periódico de las vacunas en el puerto de entrada al país. Los controles al azar de la cadena de frío pueden contribuir a reforzar el sistema de vigilancia de la calidad.

9. *Vigilancia posterior a la comercialización*

La vigilancia posterior a la comercialización de las vacunas permite controlar y evaluar su inocuidad y eficacia durante el uso generalizado de los productos. Hasta la fecha, los programas de inmunización de todo el mundo han desatendido este aspecto.

Aunque con poca frecuencia, la vacunación provoca ocasionalmente reacciones adversas. Algunas de ellas se deben a las propias características de las vacunas; otras son atribuibles a problemas de aplicación de los programas, como una manipulación o unas técnicas de administración deficientes, y otras se presentan coincidiendo con la inmunización pero por otras causas, o bien se explican por variaciones de la cepa de la vacuna. Un ejemplo de esto último es la linfadenitis BCG registrada en Zimbabwe a finales de los años ochenta (8), cuya prevalencia disminuyó al volver a recurrirse al proveedor original. Se han notificado algunas reacciones graves como consecuencia de una manipulación inadecuada o de técnicas de administración deficientes. De hecho, las reacciones atribuibles a fallos del programa pueden incluso predominar en los programas en rápida expansión (3); dado que muchas de ellas influyen en la seguridad de la vacunación, es necesario investigar, analizar y abordar resueltamente esta cuestión.

La detección de reacciones adversas graves tras la inmunización reviste importancia para el éxito de un programa, toda vez que su aparición puede condicionar la aceptación de la inmunización por parte de la comunidad. El sistema debería basarse en la notificación espontánea y en la motivación de los autores de las notificaciones mediante la elaboración de retroinformación sobre el resultado de investigaciones de casos específicos.

La vigilancia de la inocuidad y eficacia de los productos sobre el terreno es tarea del SNC, pero el programa de inmunización debe participar activamente en el proceso, ya que es la mejor fuente de datos. La investigación de las notificaciones debe, por tanto, llevarse a cabo en colaboración.

Cada SNC debe desarrollar su propio sistema de vigilancia poscomercialización. El sistema adoptado debe permitir detectar, registrar y analizar toda aglomeración anormal de reacciones adversas graves o síndromes clínicos tras la inmunización (signo quizá de baja eficacia). La pronta notificación es crucial para que el SNC y los fabricantes respondan oportunamente. Es misión del SNC definir el tipo de reacciones adversas relacionadas con la inmunización que requieren vigilancia, así como preparar los protocolos para responder a estas reacciones y las medidas a adoptar. Se siguen los principios básicos de las investigaciones de campo sobre casos de enfermedades infecciosas.

La vigilancia poscomercialización obliga a movilizar personal de diferentes niveles del sistema de atención sanitaria. La colaboración con otros sectores del ministerio de salud (vigilancia de enfermedades, sistema de información sanitaria) es indispensable para garantizar la efectividad del sistema de vigilancia de las reacciones adversas.

Antes de tomar medidas en relación con los casos concretos notificados, es importante:

- examinar los datos clínicos para confirmar el diagnóstico y la evolución;
- establecer si es posible detectar otros casos similares asociados a la vacunación;
- estudiar qué errores concretos en las técnicas de manipulación y administración de las vacunas pueden contribuir a explicar los casos notificados; y
- sugerir la necesidad de recopilar datos adicionales - por ejemplo, para determinar si han aparecido problemas similares en niños no vacunados recientemente - o de obtener datos de laboratorio.

Es posible que haya que reunir un gran número de registros antes de poder determinar si hay o no una relación de causalidad entre la reacción y la vacuna en cuestión.

10. Conclusiones

Los servicios nacionales de control de los países importadores de vacunas son los encargados de analizar los datos y adoptar las decisiones oportunas sobre la inocuidad y eficacia de las vacunas utilizadas en los programas de inmunización. En colaboración con el programa nacional de inmunización, el SNC garantiza la preservación de la calidad de la vacuna hasta su llegada al usuario. A tal efecto, cada país importador de vacunas debe establecer primeramente un Servicio Nacional de Control, cuyo ámbito de acción dependerá de sus necesidades particulares. El SNC constituido debe asumir las siguientes actividades prioritarias:

- i) Adoptar los requisitos para la obtención de una licencia y un sistema de concesión de licencias para las vacunas.
- ii) Elaborar una lista de vacunas (especificaciones) en función de las necesidades epidemiológicas y de la eficacia demostrada del producto, para lo cual conviene consultar documentos nacionales tales como la Lista de Medicamentos Esenciales y las recomendaciones de la OMS/PAI.
- iii) Dotarse de los elementos necesarios para garantizar la calidad de las vacunas durante la adquisición.
- iv) Identificar las condiciones que afectan a la calidad de las vacunas (cuya actividad decae rápidamente con la exposición a la luz ultravioleta, a temperaturas extremas y a desinfectantes) y tomar las medidas preventivas necesarias mediante el control de la cadena de frío para

evitar el deterioro de la calidad.

- v) Garantizar el acceso a un laboratorio de pruebas cuando haya necesidad de dicho servicio (véanse los apéndices B y C).
- vi) Poner en marcha un sistema de vigilancia posterior a la comercialización para vigilar y evaluar la seguridad durante el uso generalizado del producto y, en particular, investigar los casos notificados de problemas postinmunización.
- vii) Establecer un sistema de intervención para retirar, cuando proceda, las vacunas de dudosa seguridad.
- viii) Establecer mecanismos de colaboración entre el SNC y el programa nacional de inmunización para llevar a término las actividades precitadas.

Todos los países, independientemente de su fuente de suministro de vacunas, deben asumir la responsabilidad de la autorización de los productos y de su poscomercialización (véase el cuadro 1). Asimismo, deben poder acceder a laboratorios de pruebas y a datos clínicos sobre eficacia al objeto de garantizar la calidad de las vacunas utilizadas a nivel nacional. Los países que se abastecen independientemente por licitación (no a través del UNICEF) deben establecer mecanismos para la distribución de los lotes de vacunas.

Cuadro 2. Indicadores para la vigilancia de la calidad de las vacunas en los países no productores

Parámetro/Objetivo	Indicadores	Situación
<p>Servicio Nacional de Control (SNC)</p>	<p>SNC establecido por ley</p> <p>Procedimientos escritos sobre los requisitos para el registro de vacunas</p> <p>Disponibilidad de recursos suficientes para el eficaz funcionamiento del SNC</p> <p>Personal calificado y apoyo técnico de expertos nacionales</p> <p>Comunicación eficaz y fructífera con otros SNC</p> <p>Procedimientos para retirar vacunas del terreno</p> <p>Procedimientos para la destrucción de vacunas no utilizables</p> <p>Contactos demostrados con la OMS en caso de aparición de problemas de calidad</p>	

<p>Especificaciones para los productos de vacunación</p>	<p>Lista de vacunas registradas del PAI y otras</p> <p>Uso demostrado de un sistema simple y de fácil acceso y gestión para la evaluación de los datos clínicos</p> <p>Vinculación demostrada entre los datos epidemiológicos del PAI y el sistema nacional de información sanitaria</p> <p>Actualización de las especificaciones conforme a la información más reciente sobre vacunas nuevas y mejoradas</p>	
<p>Adquisición</p>	<p>Procedimientos escritos para la adquisición de vacunas</p> <p>Normas sobre procedimientos de licitación restringidos o abiertos</p> <p>Información actualizada sobre fuentes y precios de vacunas</p> <p>Procedimientos para el uso de los donativos de vacunas</p>	

<p>Garantía de calidad previa al envío</p>	<p>Registro demostrado del producto en el país productor</p> <p>Resumen de los protocolos de los fabricantes relativos al proceso de fabricación</p> <p>Evaluación de los procedimientos y protocolos de los fabricantes</p> <p>Certificados de Control de la Calidad de los lotes en los que el SNC acredite que la vacuna cumple los requisitos de la OMS</p> <p>Evaluación de las especificaciones sobre el tiempo de conservación, así como de la estabilidad</p> <p>Observancia de las PAF por los fabricantes</p>	
<p>Distribución/Uso</p>	<p>Procedimientos escritos para la vigilancia de la calidad en la cadena de frío</p> <p>Procedimientos escritos sobre las medidas a tomar en caso de avería de la cadena de frío</p>	
<p>Inspección</p>	<p>Disponibilidad de inspectores de la producción de vacunas para el SNC</p> <p>Controles al azar de los titulares de licencias para garantizar el cumplimiento de las condiciones de explotación de las licencias</p>	
<p>Laboratorio Nacional de Control</p>	<p>Acceso a un laboratorio cuando haya necesidad de realizar pruebas</p>	

<p>Vigilancia poscomercialización</p>	<p>Creación de un sistema de vigilancia de reacciones adversas postinmunización</p> <p>Inclusión de investigaciones de casos en ese sistema</p> <p>Vigilancia, a través del sistema, de los casos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> -linfadenitis por BCG -abscesos en el lugar de inyección -reacciones locales de gravedad <p>Disponibilidad de formularios de notificación para los servicios de salud</p> <p>Existencia de directrices escritas sobre respuestas y medidas ante reacciones adversas postinmunización confirmadas</p>	
---------------------------------------	--	--

REFERENCIAS

1. *Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos.* Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 32º Informe. Ginebra, OMS, 1992: 15-83 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823), Anexo 1
2. *Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional.* Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 31º Informe. Ginebra, OMS, 1990, 57-63 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 790), Anexo 5
3. *Surveillance of Adverse Events Following Immunization: Field Guide for Managers of Immunization Programmes.* Organización Mundial de la Salud/Programa Ampliado de Inmunización, WHO/EPI/TRAM/93.2 (1993)
4. *Pautas para los servicios nacionales de control sobre garantía de la calidad de los productos biológicos.* Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 42º Informe. Ginebra, OMS, 1992, 31-46 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 822) Anexo 2
5. *Principios orientadores para los pequeños servicios nacionales de reglamentación farmacéutica.* Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 31º Informe. Ginebra, OMS, 1990: 64-80 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 790)
6. *New Approaches to Quality Control, 1994;* Programa Mundial de Vacunas e Inmunización, SAGE Document S21: (documento inédito)
7. *Assurance of Vaccine Quality: Will International Laboratory Networks Help?* Task Force on Situation Analysis, Iniciativa en pro de la Vacuna Infantil, abril de 1994, CVI/TFSA/94.8
8. *Quality Control of BCG Vaccines by the World Health Organization:* Milstien, J. B. y Gibson, J. J. (1989): *A Review of Factors that may influence Vaccine Effectiveness and safety.* Bulletin of the World Health Organization/Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé 68: 93-108 (1990)
9. *The Quality Control of Vaccines;* an integral part of the WHO Expanded Programme on Immunization, PNUD/OMS

Certificado modelo de producto farmacéutico

Nº de certificado

País exportador (certificador):
País importador (solicitante):

Certificado de producto farmacéutico¹

Denominación comercial (si procede) y forma farmacéutica:
Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por dosis unitaria.³

1. ¿Está autorizada la venta de este producto para su uso en el país exportador?⁴ En caso afirmativo, rellene el recuadro A. En caso contrario, rellene el recuadro B.

A

Titular de la licencia del producto:
Situación del titular de la licencia:⁵ a b c d

Número de licencia del producto⁶ y fecha de emisión:
¿Se adjunta un resumen técnico aprobado?⁷ sí no

La información adjunta con el producto, ¿está completa y es conforme a la licencia? sí no no suministrada

Solicitante del certificado (si es distinto del titular de la licencia):⁸

B

Solicitante del certificado:
Situación del solicitante:⁵ a b c d

¿Por qué falta la autorización?:
no en denegada
requerida solicitada estudio

Observaciones:⁹

2. ¿Organiza la autoridad de certificación inspecciones periódicas de la planta de fabricación de la forma farmacéutica? sí no En caso negativo, pase a la pregunta 3

Frecuencia de las inspecciones periódicas (años):
La fabricación de este tipo de forma farmacéutica, ¿ha sido objeto de inspección? sí no
¿Se ajustan las instalaciones y las operaciones a las PAF recomendadas por la Organización Mundial de la Salud?¹⁰ sí no

3. ¿Considera la autoridad de certificación que la información presentada por el solicitante es satisfactoria en todo cuanto atañe a la fabricación del producto por terceros?¹¹
sí no En caso negativo, exponer las razones:

Dirección de la autoridad de certificación:
Números de teléfono y de fax:

Nombre de la persona autorizada:
Firma:
Sello y fecha:

El presente certificado se ajusta al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (véanse las instrucciones generales y las notas explicativas al dorso)

Instrucciones generales

Consultar las pautas para ampliar la información sobre la manera de rellenar este formulario y sobre la aplicación del Sistema. Rellenar los formularios a máquina para facilitar su lectura. Marcar las casillas apropiadas con una cruz para indicar las opciones elegidas. Anexar cuando proceda hojas adicionales para consignar observaciones y explicaciones.

Notas explicativas

- 1 Este certificado, que se ajusta al formato recomendado por la OMS, establece la situación del producto farmacéutico y del solicitante del certificado en el país exportador. Es válido para un solo producto, dado que las condiciones de fabricación y la información aprobada para las diferentes formas farmacéuticas y las distintas actividades pueden variar.
- 2 Utilizar a ser posible las denominaciones comunes internacionales (DCI) o las denominaciones comunes nacionales.
- 3 Conviene incluir una lista cualitativa de otras sustancias presentes en la forma farmacéutica.
- 4 Si procede, adjuntar información sobre toda restricción estipulada en la licencia del producto en relación con su venta, distribución o administración.
- 5 Precisar si el encargado de sacar el producto al mercado:
 - a) fabrica los principios activos y la forma farmacéutica definitiva;
 - b) fabrica la forma farmacéutica definitiva;
 - c) envasa y/o etiqueta una forma farmacéutica definitiva fabricada por una compañía independiente; o
 - d) no participa en ninguna de las actividades anteriores.
- 6 Indicar cuando proceda si la licencia es provisional y está pendiente de un examen técnico.
- 7 Referencia al documento en que algunos servicios nacionales de reglamentación sintetizan las bases técnicas utilizadas para la autorización del producto.
- 8 En este caso, para conceder el certificado se necesita el permiso del titular de la licencia del producto.
- 9 Indicar la razón aducida por el solicitante para no pedir el registro:
 - a) el producto ha sido desarrollado exclusivamente para el tratamiento de afecciones - en especial enfermedades tropicales - no endémicas en el país exportador;
 - b) el producto ha sido reformulado para aumentar su estabilidad en condiciones tropicales;
 - c) el producto ha sido reformulado para excluir excipientes no autorizados para productos farmacéuticos en el país importador;
 - d) el producto ha sido reformulado para ajustarse a las dosis mínimas distintas especificadas para un principio activo;
 - e) otros motivos (especificar).
- 10 Los requisitos a que se refiere el certificado en relación con las prácticas adecuadas para la fabricación y la inspección de los medicamentos son los adoptados por la 28ª Asamblea Mundial de la Salud en su resolución WHA 28.65 (véanse las Actas Oficiales de la OMS, N° 226, 1975, anexo 12, parte 1). Las propuestas de revisión de esos requisitos figuran en el 32º informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823, 1992, anexo 1). Las recomendaciones específicas para productos biológicos han sido formuladas por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 822, 1992, anexo 1).
- 11 Esta sección se debe rellenar si el titular o el solicitante de la licencia se halla en algunas de las situaciones c) o d) descritas en la nota 5, y reviste especial importancia cuando en la fabricación del producto participan contratistas extranjeros. En este caso, el solicitante debe suministrar a la autoridad de certificación la información que permita identificar a las partes contratantes responsables de cada etapa de la fabricación de la forma farmacéutica definitiva, e indicar el alcance y la naturaleza de todas las inspecciones de que hayan sido objeto cada una de estas partes.

APENDICE B

El Laboratorio Nacional de Control (LNC)

En la mayoría de los Estados Miembros suele haber laboratorios nacionales de control de medicamentos. Estos laboratorios, si bien pueden analizar productos farmacéuticos generales, rara vez están preparados para manipular productos biológicos. Ello explica el limitado papel de los L de la calidad de las vacunas en países no productores. De hecho, la creación de servicios dedicados al análisis de vacunas no se justifica en la mayoría de los países que no han alcanzado el nivel de desarrollo necesario para avanzar hacia la producción local (9).

En los países que han desarrollado servicios de análisis, el laboratorio puede optar por dedicar sus recursos a determinados aspectos críticos en caso de avería de la cadena de frío, tales como la verificación de la identidad y las pruebas de actividad de la vacuna antipoliomielítica oral, singularmente termolábil.

El apéndice C indica el número de dosis que justifican una prueba de actividad en caso de avería de la cadena de frío, y el número de dosis necesarias para realizar la prueba según las recomendaciones de la OMS. Las pruebas de actividad son largas y costosas, por lo que sólo están justificadas en contadas ocasiones.

En cualquier caso, los laboratorios nacionales de control de los países en desarrollo rara vez dispondrán de los medios necesarios para realizar pruebas de actividad, a cuyo efecto tal vez sea necesario algún tipo de colaboración con laboratorios externos.

Si coinciden varios laboratorios en una misma región geográfica, convendrá quizá evaluar su capacidad para establecer redes, así como las posibilidades de armonización de los requisitos y protocolos para el análisis de vacunas. También convendría fomentar el intercambio de información sobre esos análisis al objeto de garantizar el uso de protocolos similares por los distintos países.

APENDICE C

NUMERO DE DOSIS QUE JUSTIFICAN UNA PRUEBA DE ACTIVIDAD

Vacuna	Número de dosis afectadas	Número de dosis para la prueba	Plazo para la obtención de resultados
Antipoliomielítica oral	20 000	20	1 mes
Antisarampionosa (liofilizada)			
Antiamebílica (liofilizada)			
BCG (liofilizada)			3 meses
DTP	200 000		
Anatoxina tetánica	50 000		
Antihepatitis B	10 000		
Antipoliomielítica (inactivada)	Mientras no se establezca una prueba de actividad No realizar nuevas pruebas		

Fuente: OMS/EPI/MLM/91.5