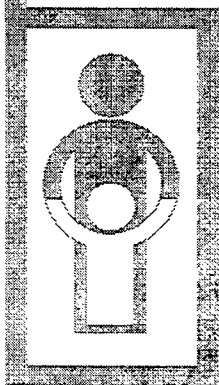


Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica



**DEPARTAMENTO DE VACUNAS Y
PRODUCTOS BIOLÓGICOS**



*Organización Mundial de la Salud
Ginebra 1999*

**El Departamento de Vacunas y Productos Biológicos da
las gracias a los donantes cuya ayuda financiera para
actividades no especificadas ha hecho posible
la producción de este documento.**

Este documento ha sido preparado por el
Equipo de Acceso a Tecnologías del
Departamento de Vacunas y Productos Biológicos
Código de pedido : WHO/V&B/99.10
Impreso en diciembre de 1999

Es posible consultar el documento en la siguiente dirección de Internet:
www.who.int/gpv-documents/

Se pueden solicitar ejemplares a:
Organización Mundial de la Salud
Vacunas y Productos Biológicos
CH-1211 Ginebra 27, Suiza
• Fax: +22 791 4193/4192 • c/e : vaccines@who.ch •

© Organización Mundial de la Salud 1999

El presente documento no es una publicación oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aunque la Organización se reserva todos los derechos, el documento se podrá reseñar, resumir, reproducir o traducir libremente, en parte o en su totalidad, pero no para la venta u otro uso relacionado con fines comerciales.

Las opiniones expresadas en los documentos por autores cuyo nombre se menciona son de la responsabilidad exclusiva de éstos.

Índice

<i>Nota de agradecimientos</i>	<i>iv</i>
1. Introducción	1
2. Principios y procedimientos especiales que se aplican a la reglamentación, el control y la normalización de vacunas	2
3. Resumen de las funciones de un organismo de reglamentación farmacéutica	4
3.1 Autorización de comercialización (registro) de productos	4
3.2 Inspección y concesión de licencias a los fabricantes	5
3.3 Inspección y concesión de licencias a los distribuidores	5
3.4 Vigilancia posterior a la comercialización	6
3.5 Regulación de la promoción comercial de los productos	6
3.6 Autorización de los ensayos clínicos	6
3.7 Capacidad reglamentaria	6
4. ¿Cuáles son las características esenciales de un sistema de reglamentación de vacunas?	8
4.1 Mandato	9
4.2 Personal, recursos y calificaciones	9
4.3 Evaluación de los resultados	10
4.4 Otras funciones clave de un sistema de reglamentación de vacunas	10
5. ¿Qué pasos hay que dar?	14
5.1 Establecimiento de un Grupo Especial de Trabajo	14
5.2 Inventario y autoevaluación	14
5.3 Determinación de las necesidades	14
5.4 Elaboración de un plan	15
5.5 Ejecución	15
5.6 Vigilancia y seguimiento	15
Anexo 1: Referencias	16
Anexo 2: Indicadores para la autoevaluación de la capacidad de reglamentación farmacéutica en funciones relativas a la reglamentación de vacunas	18

Anexo 3: Indicadores de la situación del sistema de reglamentación de vacunas y seis funciones de control.....	21
Anexo 4: Directrices para la contratación de apoyo de laboratorio para la reglamentación de vacunas	24
Anexo 5: Mandato del grupo especial de trabajo para elaborar la reglamentación de vacunas.....	28
Anexo 6: Desarrollo de un organismo de reglamentación farmacéutica (ORF) en funcionamiento	30

Nota de agradecimiento

El Departamento de Vacunas y Productos Biológicos da las gracias a los donantes cuyo apoyo financiero para actividades no especificadas ha hecho posible la producción del presente documento, en particular el Banco Mundial, el Departamento para el Desarrollo Internacional (DPDI) Reino Unido y el Gobierno del Japón.

El Departamento desea dar las gracias también a las más de 400 personas de 38 países que colaboraron en el presente documento; al Sr. David Halliday, que colaboró en el Anexo 4 de este documento « Directrices para la contratación de apoyo de laboratorio para la reglamentación de vacunas », y a los participantes en la Reunión consultiva oficiosa de expertos sobre reglamentación nacional de vacunas, celebrada en Ginebra los días 21 y 22 de enero de 1999, que participaron en su revisión.

1. Introducción

A menudo la OMS recibe solicitudes de asesoramiento de funcionarios de los organismos de reglamentación farmacéutica (ORF) y los ministerios de salud con el fin de desarrollar la capacidad de reglamentación de productos biológicos, en particular vacunas. Aunque normalmente las vacunas están incluidas en la definición jurídica de productos farmacéuticos, con lo que entrarían en la jurisdicción de los ORF, existen consideraciones particulares que se aplican a su reglamentación y control.

Las presentes directrices se basan en el análisis de las actividades encaminadas a conseguir esa capacidad en varios países. Han sido preparadas conjuntamente por el Departamento de Medicamentos Esenciales y Otras Medicinas (antes Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales y División de Gestión y Políticas Farmacéuticas) y el Departamento de Vacunas y Productos Biológicos (antes denominado Programa Mundial de Vacunas e Inmunización). Para su preparación se han utilizado documentos de la OMS producidos por los Comités de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos, Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas y Uso de Medicamentos Esenciales (las referencias principales figuran en el anexo 1). Están destinadas a los países que cuentan con organismos de reglamentación farmacéutica que están en funcionamiento pero que aún no intervienen en la reglamentación y el control de vacunas y otras sustancias biológicas.

También pueden usar estas directrices los ORF que se proponen iniciar o consolidar sistemas para una reglamentación eficaz de los productos biológicos destinados al uso en su territorio nacional y para los productos de fabricación local destinados a la exportación. El método adoptado ha sido añadir nuevas funciones y mecanismos de coordinación a los que ya posea el ORF en relación con todos los productos farmacéuticos, en lugar de establecer un organismo completamente nuevo. Hemos considerado que un ORF que ha incorporado las funciones y el personal necesarios para reglamentar eficazmente las vacunas cuenta con un sistema de reglamentación de vacunas. Algunos documentos de la OMS también utilizan los términos “organismo nacional de control”, “servicio nacional de control” u “organismo nacional de reglamentación”. Ninguno de esos términos implica que exista una estructura independiente para la reglamentación de las sustancias biológicas.

2. Principios y procedimientos especiales que se aplican a la reglamentación, el control y la normalización de vacunas

Los programas de vacunación bien gestionados han conseguido reducir notablemente los efectos de las enfermedades en lo que se refiere a la morbilidad y la mortalidad en la mayoría de los países del mundo. Una importante enfermedad, la viruela, ha sido totalmente erradicada en gran medida gracias a la vacunación, y otra, la poliomielitis, ha desaparecido de extensas regiones del mundo y está prevista su erradicación durante los próximos años; la incidencia del sarampión también se ha reducido en gran medida. Las vacunas son una de las intervenciones de salud pública más eficaces en relación con el costo y se encuentran entre los productos medicinales más seguros.

Esos enormes logros han sido posibles en parte porque se dispone de principios y procedimientos eficaces y acordados a escala internacional para garantizar elevados niveles de inocuidad, eficacia y calidad de las vacunas. Las vacunas difieren de los medicamentos terapéuticos en primer lugar por la naturaleza biológica, y por tanto intrínsecamente variable, de los productos propiamente dichos, las materias primas utilizadas en su producción, y los métodos biológicos utilizados en los ensayos. Esto hace que su fabricación, control y reglamentación exijan conocimientos y procedimientos especiales. El uso de patrones y preparaciones de referencia apropiados de la OMS, cuando existen, es fundamental para normalización y control de las vacunas.

El campo del desarrollo de nuevas vacunas avanza a pasos agigantados, lo que representa un nuevo y complejo reto no sólo para los organismos de reglamentación sino también para los fabricantes. Entre esas nuevas vacunas figuran en particular las vacunas conjugadas, como las que combaten las enfermedades meningocócicas y neumocócicas. Además, se están evaluando vacunas que tienen una estructura de diseño fundamentalmente nueva, como las vacunas de ADN.

Las vacunas tienen la particularidad de que por lo general se administran a grandes grupos de personas sanas, en su mayoría lactantes, en el marco de programas nacionales de inmunización; por esa razón, la inocuidad y la calidad revisten la mayor importancia. Aunque las vacunas tienen un papel fundamental en la medicina preventiva, la historia reciente de su uso ha mostrado en conjunto un alto nivel de inocuidad en relación con sus beneficios. En la mayoría de los casos pueden producirse reacciones adversas leves, pero éstas no ponen en entredicho la ventajosa relación entre los riesgos y los beneficios que tiene la vacunación. Existen algunos riesgos potenciales y teóricos inherentes al uso de las vacunas, entre los que figuran en particular la presencia de agentes adventicios en el material de partida o introducidos durante la fabricación o, en el caso de las vacunas vivas, la presencia de organismos virulentos (reversiones del virus vacunal). En esos casos, puede existir un riesgo para la comunidad en conjunto además de para las personas vacunadas.

Debido a esos riesgos potenciales para la salud pública y a la complejidad y variabilidad de los productos, la OMS recomienda que las pruebas de calidad de los fabricantes se acompañen de posibles pruebas complementarias por los organismos nacionales de reglamentación (ONR) antes de poner en circulación el producto para su uso. Se necesita un alto nivel de conocimientos científicos especiales para la reglamentación y el ensayo de los lotes destinados a la circulación. En los últimos años, la concesión de licencias y el control de la calidad tanto para los fabricantes como para los ONR se ha hecho cada vez más compleja debido al desarrollo de formulaciones vacunales que contienen un número mayor de inmunógenos. Cada nueva combinación de vacunas debe ser cuidadosamente sometida a ensayos clínicos y las pruebas y las especificaciones pueden variar para cada producto.

Es importante que las actividades de normalización y control de vacunas por el ONR y el fabricante sean continuamente revisados y modificados con el fin de reflejar la situación actual de la ciencia y la tecnología, incorporando una mejor comprensión de los aspectos de calidad e inocuidad. Así pues, los organismos de reglamentación deben mantenerse activos y al corriente de las novedades científicas que se produzcan en el campo de las vacunas.

3. Resumen de las funciones de un organismo de reglamentación farmacéutica

El objetivo global de un organismo de reglamentación farmacéutica (ORF) es velar por que los productos medicinales (sustancias farmacéuticas, sustancias biológicas incluidas las vacunas, productos sanguíneos y otros productos biológicos) sean de calidad, inocuidad y eficacia aceptables, sean fabricados y distribuidos de tal forma que su calidad esté garantizada hasta que lleguen al paciente o consumidor, y su promoción comercial sea veraz.¹

Las principales funciones de un ORF son las siguientes:

- el registro (concesión de licencias) de productos
- la inspección y concesión de licencias a fabricantes
- la inspección y concesión de licencias a distribuidores
- la vigilancia posterior a la comercialización
- la reglamentación de las afirmaciones que pueden hacerse para la promoción comercial de los productos
- la autorización de los ensayos clínicos.

Un ORF sólo podrá ser eficaz si dispone de lo siguiente:

- una base legal para todas sus funciones normativas y reglamentarias
- suficientes recursos humanos y financieros
- acceso a conocimientos científicos apropiados
- acceso a un laboratorio de control de la calidad.

3.1 Autorización de comercialización (registro) de productos

Esta función abarca varias actividades:

- *Evaluación de solicitudes de autorización de comercialización (registro) de nuevos productos*

El ORF tienen tres opciones:

- a) hacer su propia evaluación de la documentación presentada en relación con la calidad, la inocuidad, la eficacia y la información sobre el producto contenida en el expediente presentado por el solicitante. Esto deberá hacerse siempre para los productos fabricados en el país.

¹ En el documento "Effective drug regulation, what can countries do?" (WHO/HTP/EDM/MAC(11)/99.6) se analizan con mayor detalle esos conceptos.

-
- b) basarse en los protocolos de evaluación de ORF de otros países para adoptar sus propias decisiones sobre las solicitudes.
- c) apoyarse en las decisiones adoptadas por ORF de otros países. En el caso de los productos importados, una posibilidad sería aplicar el Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional (anexo 1, referencia 9). En ese caso, el ORF deberá exigir que los solicitantes presenten un Certificado de Producto Farmacéutico, certificado emitido por el ORF del país exportador que contiene información sobre si el producto está registrado o no, la información sobre el producto aprobada por el ORF (véase 3. 5) y si el fabricante es objeto de inspecciones y aplica las directrices de la OMS en materia de PAF.
- *Suspensión o retirada del permiso de comercialización (registro)* si aparece nueva información sobre el producto (por ejemplo, reacciones adversas nuevas y graves), o en caso de incumplimiento de las condiciones de registro (por ejemplo, no se ajusta a las especificaciones de calidad, o hay modificaciones en la composición), junto con la capacidad de retirar productos deficientes del mercado.
 - *Evaluación de solicitudes de alteración (variación)* de los productos registrados, como cambios en las especificaciones sobre la calidad, en la composición o en el proceso o el lugar de fabricación.
 - *Renovación del permiso de comercialización (registro)* al cumplirse la fecha límite del periodo de registro. Muchos países tienen un periodo de registro limitado, por lo general de cinco años. Al final de ese periodo, es preciso presentar una solicitud de renovación de registro con o sin documentación suplementaria sobre el producto si el fabricante o el importador desean mantener el producto en el mercado.

El ORF suele contar con un comité de evaluación de fármacos, normalmente un órgano consultivo o decisorio, con conocimientos científicos apropiados.

3.2 Inspección y concesión de licencias a los fabricantes

Para la producción de cualquier producto medicinal, debe exigirse una licencia emitida por el ORF. Los fabricantes deben ser sometidos a una inspección antes de la concesión de la licencia y después a inspecciones periódicas, para garantizar que sus instalaciones y procedimientos se ajustan a las pautas nacionales o internacionales en materia de PAF u otros requisitos equivalentes.

3.3 Inspección y concesión de licencias a los distribuidores

Todos los eslabones de la cadena de distribución (importadores, mayoristas y minoristas/farmacias) necesitan licencia y deben ser sometidos a inspecciones para verificar que cumplen las condiciones exigidas en la reglamentación pertinente para obtener y conservar su licencia.

3.4 Vigilancia posterior a la comercialización

- Vigilancia de la inocuidad de los productos que se encuentran en el mercado mediante la vigilancia de las reacciones medicamentosas adversas;
- Vigilancia de la calidad de los productos mediante el análisis de muestras tomadas de fabricantes y de la cadena de distribución, sea al azar o por que se sospecha que son de calidad inferior.

3.5 Regulación de la promoción comercial de los productos

Cuando el ORF registra un producto, también debe aprobar la información correspondiente (hoja de datos) acerca de las indicaciones de uso, las contraindicaciones, las advertencias y otros aspectos. Sobre esa base se prepara la información para la prescripción y para el paciente. Cuando existe el requisito legal de que toda la promoción comercial de un producto debe estar de acuerdo con la información sobre el producto aprobada, ello sirve como medio para regular la publicidad y la promoción del producto.

3.6 Autorización de los ensayos clínicos

Debe exigirse legalmente que los ensayos clínicos puedan iniciarse y efectuarse sólo con la autorización previa del ORF y de conformidad con la declaración de Helsinki (véase el anexo 1, referencia 6). Una de las funciones del ORF debe ser examinar protocolos y, cuando sea necesario para proteger la seguridad del público, exigir la revisión de protocolos o la interrupción del ensayo.

3.7 Capacidad reglamentaria

Un ORF plenamente desarrollado es el que ha aplicado todas las funciones que figuran en la tabla siguiente. No obstante, si no hay fabricantes en el país, el ORF no necesita realizar inspecciones de PAF, a menos que decida inspeccionar a los fabricantes de otros países en relación con productos importados. También puede utilizar las evaluaciones y decisiones formuladas por los ORF de otros países en lugar de realizar evaluaciones completas de solicitudes de registro.

	Registro del producto			Actividades posteriores a la comercialización	Inspección de PAF	Inspección de la distribución	Regulación de la promoción	Autorización de ensayos clínicos
	Evaluación propia	Evaluación de otros ORF	Decisión de otros ORF					
Productos producidos en el país	✓			✓	✓	✓	✓	✓
Productos importados	✓	✓	✓	✓	(✓)	✓	✓	✓

Pocos países en desarrollo cuentan con un ORF que tiene todas las funciones. Se calcula que actualmente menos de uno de cada seis Estados Miembros de la OMS tiene en su haber una reglamentación farmacéutica bien desarrollada. En general, se trata de países industrializados. Del resto de los Estados Miembros, alrededor de tres de cada seis tienen diversos grados de desarrollo y capacidad operacional. Los otros dos de cada seis carecen de ORF o tienen una capacidad sumamente limitada, apenas funcional.

4. ¿Cuáles son las características esenciales de un sistema de reglamentación de vacunas?

El análisis que figura a continuación se refiere específicamente a la reglamentación de vacunas y otras sustancias biológicas. Teniendo en cuenta la variabilidad intrínseca de esos sistemas de productos debido a la naturaleza biológica de sus materiales de partida, sus procesos de fabricación y sus métodos de ensayo, la OMS ha determinado que un sistema eficaz de reglamentación de vacunas (organismo nacional de reglamentación o de control) debe realizar seis funciones de control indispensables:

- un conjunto publicado de requisitos claros para la concesión de licencias (a productos y a fabricantes)
- vigilancia de los resultados de la vacuna sobre el terreno (inocuidad y eficacia)
- sistema de puesta en circulación de lotes
- uso del laboratorio en caso necesario
- inspecciones periódicas de los fabricantes para verificar el cumplimiento de las PAF
- evaluación de los resultados clínicos mediante ensayos clínicos autorizados.

También es importante que los ONR cuenten con sólidos programas de investigación que les permitan mantenerse al tanto de las novedades en la esfera de las vacunas. Por último, habida cuenta del especial carácter biológico de las vacunas, es importante que todos los pasos de la distribución y el almacenamiento estén bien supervisados, hasta llegar al usuario final. En muchos países, este aspecto no es responsabilidad del ONR; cuando lo es, la supervisión debe llevarse a cabo debidamente.

Cabe señalar que ninguna de las referencias al sistema de reglamentación de vacunas en el presente texto implica que deba existir una estructura reglamentaria diferente dedicada las vacunas. La terminología se refiere más bien al grupo o los grupos que ya puedan existir para garantizar el cumplimiento de las seis funciones antes enumeradas en la reglamentación de las vacunas.

El grado de aplicación de esas funciones variará según la procedencia del producto. En el cuadro que figura a continuación se observa la forma en que varían las funciones de los ORF en la reglamentación de vacunas en los países que utilizan distintos mecanismos para obtenerlas. Puesto que la OMS ha establecido procedimientos para verificar que se están aplicando las funciones reglamentarias apropiadas respecto de productos cuya adquisición ha sido considerada aceptable por organismos de las Naciones Unidas (véase la referencia 12, anexo 1). Los países que obtienen vacunas exclusivamente comprándolas a organismos de las Naciones Unidas como la OMS o el UNICEF tienen menor responsabilidad en cuanto a las funciones de control

esenciales (véase la referencia 10, anexo 1, para un resumen). En los países que obtienen vacunas por producción y adquisición directa, la responsabilidad en la garantía de la calidad de las vacunas es mayor:

- Si el país produce vacunas, debe realizar las seis funciones.
- En los países que importan vacunas, el organismo del país importador debe realizar menos funciones, aunque debe velar por que se realicen las debidas actividades reglamentarias en el país de fabricación.

Procedencia de la vacuna	Licencia	Vigilancia	Circulación de lotes	Acceso a laboratorios	Inspección de PAF	Evaluación clínica
Organismo de las Naciones Unidas	✓	✓				
Adquisición	✓	✓	✓	✓		
Producción	✓	✓	✓	✓	✓	✓

4.1 Mandato

El mandato del ORF en materia de reglamentación de vacunas debe quedar establecido en la legislación y en reglamentos complementarios y debe facultar al organismo para lo siguiente:

- definir la documentación y los criterios científicos respecto de los cuales se evaluará la concesión de licencias a vacunas para su uso en el país;
- conceder, modificar, suspender o retirar licencias para vacunas y otros productos biológicos basándose en criterios de calidad, inocuidad y eficacia;
- supervisar de forma sostenida la calidad de las vacunas autorizando cada uno de los lotes que van a usarse en el país, utilizando el Protocolo Resumido de Producción de Lotes como base mínima para el examen;
- vigilar los efectos de las vacunas en uso mediante un sistema apropiado de vigilancia de la inocuidad y la eficacia (no siempre dependiente del organismo nacional de reglamentación), que ofrezca la posibilidad de adoptar medidas reglamentarias en caso de que se detecten problemas.

4.2 Personal, recursos y calificaciones

La dotación de personal y el tamaño del organismo dependen de las funciones que debe cumplir éste, el número y la variedad de productos sometidos a su control y la medida en que depende o se apoya en las actividades de organismos que funcionan en los países que fabrican las vacunas cuyo uso ha autorizado. El personal profesional debe tener una comprensión profunda de las distintas facetas del trabajo y experiencia práctica al respecto. Debe llevar a cabo su trabajo de acuerdo con procedimientos claramente definidos y publicados. Se recomienda que el sistema de reglamentación de vacunas utilice como punto de partida las directrices publicadas por la OMS en materia de producción de vacunas, elaboradas por el Comité de Expertos en Patrones Biológicos y que figuran en la Serie OMS de Informes Técnicos.

4.3 Evaluación de los resultados

Para que los ORF puedan evaluar sus resultados en la reglamentación de vacunas, la OMS ha comenzado, en varias reuniones dentro de los países y entre países, a elaborar indicadores para esas funciones basándose en las aportaciones hechas por los países sobre la forma de juzgar esas funciones. Hasta la fecha, los indicadores se han ido mejorando gracias a la colaboración de 38 países. El uso de los indicadores permitirá elaborar una puntuación en porcentajes capaz de mostrar la aceptabilidad de un sistema de reglamentación de vacunas de ese tipo e indicar los aspectos que necesitan alguna mejora. La lista actual de indicadores propuestos respecto de cada una de las seis funciones y respecto de la condición jurídica del propio ORF figura en el anexo 3.

Los indicadores se están elaborando con carácter prioritario para los ORF de los países donde se producen vacunas, teniendo presente la función supervisora de esos organismos en la garantía de la calidad, la inocuidad y la eficacia de los productos de sus fabricantes locales. Los países que importan vacunas o las adquieren por conducto de una fuente externa, como un organismo de las Naciones Unidas, necesitan cerciorarse de que el país productor cuenta con un sistema de reglamentación de vacunas que funciona debidamente, así como vigilar los efectos sobre el terreno (inocuidad y eficacia) de la vacuna bajo las condiciones de uso en sus propios países. Así, los indicadores serán indispensables para los países importadores a la hora de escoger la procedencia de sus vacunas.

4.4 Otras funciones clave de un sistema de reglamentación de vacunas

Las actividades adicionales de reglamentación y control de vacunas que haya de asumir un ORF se basarán en gran medida en su estructura previa. Algunas de las actividades que se necesitan para las vacunas serán básicamente idénticas a las que ya se estén realizando con otros productos farmacéuticos, aunque con la condición de que se disponga de conocimientos teóricos y prácticos específicos en materia de vacunas, lo que entraña la necesidad de contar con nuevo personal o comités de expertos que conozcan bien sus particularidades. Cabe citar, entre otros, el examen de la documentación para autorizar la comercialización, las inspecciones en materia de PAF y la autorización y evaluación de los ensayos clínicos con vacunas. No obstante, hay varias funciones que o no suelen ejecutarse en la reglamentación de la mayoría de los productos farmacéuticos o que exigen utilizar un criterio diferente. Entre ellas figuran la puesta en circulación de lotes, la vigilancia posterior a la comercialización y el uso de laboratorios (véase a continuación).

4.4.1 Funciones análogas a las necesarias para los productos farmacéuticos, aunque exigen conocimientos adicionales

En cuanto a la autorización de productos para la comercialización, las inspecciones de PAF y los ensayos clínicos, pueden utilizarse las directrices que ya existen para la reglamentación de productos farmacéuticos (véase el anexo 1, Referencias); no obstante, se necesitará la contribución de expertos que conozcan las características particulares de las vacunas, inclusive los requisitos específicos para proteger a las personas que intervienen en la producción. Esas contribuciones de expertos deben, como mínimo, quedar reflejadas en la composición de comités de expertos encargados de asesorar en materia de reglamentación de productos farmacéuticos. Además, las directrices nacionales existentes en materia de PAF y sobre la realización de ensayos

clínicos deberán completarse para reflejar esas características particulares. Por ejemplo, para la evaluación de los ensayos clínicos, las características de las vacunas en relación con la necesidad de garantizar la uniformidad del producto durante los ensayos clínicos, la medición de resultados clínicos apropiados y la experiencia y los conocimientos específicos necesarios para analizar los datos de los ensayos deben tenerse en cuenta y pueden ser diferentes para las vacunas. Por último, debe velarse con especial cuidado por que las características del producto para el que se solicita licencia sean las mismas que las del producto que se ensayará en seres humanos.

4.4.2 Puesta en circulación de lotes

La puesta en circulación de lotes es indispensable en el control de vacunas y sustancias biológicas análogas, que son intrínsecamente variables debido a la naturaleza biológica de los materiales de partida, el proceso de fabricación y los métodos de ensayo. Por consiguiente, la vigilancia de vacunas y otras sustancias biológicas después de la concesión de la licencia entraña, además de lo anterior, la puesta en circulación lote por lote, pues cada uno puede considerarse único. La puesta en circulación de lotes debe estar basada, como mínimo, en el examen de Protocolos Resumidos de Lote en los que se describe en detalle el proceso de producción. En las distintas pautas para la producción de vacunas, la OMS ha facilitado modelos de Protocolos Resumidos de Lote que pueden utilizarse con ese fin.

Para iniciar la función de puesta en circulación de lotes, en primer lugar debe incluirse ésta en la reglamentación o las directrices que gobiernan la regulación de estos productos biológicos. En segundo lugar, puede elaborarse o adaptarse un formato para los Protocolos Resumidos de Lote. Por último, es preciso confirmar la responsabilidad respecto de la puesta en circulación de lotes. Generalmente incumbe al director del ORF, aunque en algunos países ha sido delegada en una persona específicamente designada para ello dentro de las autoridades sanitarias.

4.4.3 Vigilancia posterior a la comercialización

Las funciones de vigilancia de un ONR abarcan numerosas actividades, entre las que figuran las siguientes:

- 1) las inspecciones periódicas realizadas para evaluar el cumplimiento de las PAF por los fabricantes y la conformidad con los procesos de fabricación aprobados;
- 2) la supervisión continua de la calidad de las vacunas mediante programas de puesta en circulación por lotes y una evaluación caso por caso de muestras recogidas sobre el terreno (menos importante cuando la puesta en circulación de lotes se realiza de forma rigurosa);
- 3) la revisión y evaluación de reacciones adversas que han de ser notificadas por los proveedores de atención sanitaria;
- 4) la vigilancia de la eficacia y la efectividad en las enfermedades prevenibles mediante la vacuna;
- 5) algunos organismos pueden incluir la evaluación del uso de la vacuna.

La vigilancia posterior a la comercialización de las reacciones adversas de la vacuna puede diferir de la de los productos farmacéuticos, debido a la naturaleza y a la población destinataria de las vacunas. Así, en lugar de ser administrada a individuos enfermos durante un periodo largo en dosis múltiples, las vacunas suelen administrarse a niños sanos en una o pocas dosis. Esto significa que resulta difícil establecer o descartar relaciones de causalidad. También significa que los incidentes adversos que se produzcan después de la inmunización, incluso los que ocurran por coincidencia, tendrán más probabilidades de considerarse debidos a ella. En el caso de las vacunas, la ausencia de efectos sólo puede conocerse mediante el programa de vigilancia de la enfermedad, aunque es probable que sea notificada en casos particulares. Por último, en el caso de las sustancias farmacéuticas, los incidentes adversos pueden ser notificados por el médico que prescribe el tratamiento, los fabricantes o los lugares de notificación designados, como hospitales. Este mecanismo de notificación quizá no sea el más apropiado para los incidentes adversos que siguen a la inmunización. Normalmente incumbe a los programas de inmunización, que por lo general serán informados por el personal del centro de salud, investigar los informes de incidentes adversos tras la inmunización, con el fin de determinar si en realidad se deben a un problema de calidad de la vacuna, y transmitirlos al ORF para que adopte medidas reglamentarias. (Véase la referencia 13, anexo 1).

Tanto los sistemas de vigilancia activos como los pasivos son de utilidad. La vigilancia intensiva para detectar efectos adversos y casos de enfermedad es especialmente importante tras la introducción de nuevas vacunas. Los registros de inmunización resultan de gran valor, junto con la confirmación de la enfermedad en el laboratorio cuando proceda.

Puede ser precisa la cooperación de varios organismos de salud pública para obtener la información necesaria a la que tiene acceso el ORF. Cabe la posibilidad de que éste no sea responsable o no tenga la experiencia necesaria para realizar esas actividades por sí solo, y que recurra a estructuras más apropiadas. Los grupos consultivos de expertos que ayuden a evaluar la información obtenida en los estudios posteriores a la comercialización pueden dar útiles consejos al ORF. La capacidad de éste para utilizar la información generada por esa vigilancia es fundamental.

4.4.4 Función del laboratorio

La función del laboratorio en el control de vacunas merece mención especial. Hasta ahora, el laboratorio era indispensable en el control de cada lote de vacuna, pues se esforzaba por ensayar la calidad en el producto final. Actualmente, se piensa más bien que la reglamentación de vacunas depende sobre todo de la capacidad del ORF para supervisar el proceso en conjunto, mientras que el laboratorio tiene más bien una función de confirmación en el ensayo de vacunas. No obstante, un Laboratorio Nacional de Control de vacunas que funcione debidamente es un recurso fundamental para el sistema de reglamentación, pues el personal cuenta con la experiencia y los conocimientos necesarios para participar en decisiones reglamentarias como la evaluación de las autorizaciones de comercialización, la revisión de los datos de ensayos clínicos, el examen de informes sobre reacciones adversas y la asistencia en las inspecciones sobre PAF. Si ya existe un Laboratorio de Control Farmacéutico eficaz, será preciso estudiar en qué medida se puede recurrir a él para las funciones de reglamentación de vacunas (transformación del Laboratorio de Control Farmacéutico en un laboratorio que pueda actuar también como Laboratorio Nacional

de Control para vacunas, establecimiento de un laboratorio independiente para vacunas o contratación externa de servicios de laboratorio). Además, debe estudiarse el papel del laboratorio en el desarrollo y la validación de nuevos métodos de ensayo. Habida cuenta de que la puesta en marcha de un recurso de ese tipo es un proceso largo y costoso, los sistemas de reglamentación de vacunas que estén empezando pueden preferir la contratación de servicios de laboratorio de acuerdo con las necesidades. En el anexo 4 se ofrecen algunas directrices sobre la forma de hacerlo.

5. ¿Qué pasos hay que dar?

5.1 Establecimiento de un Grupo Especial de Trabajo

El primer paso, el más crítico, será la designación de un Grupo Especial de Trabajo o grupo de trabajo encargado de ejecutar los pasos de análisis y planificación que desembocarán en el funcionamiento del sistema de reglamentación de vacunas. Ese grupo habrá de ser nombrado por el Ministerio de Salud, deberá formar parte o colaborar estrechamente con el ORF existente y habrá de tener la autoridad necesaria así como un pequeño presupuesto de trabajo para realizar su labor. En el anexo 5 se expone el mandato de un Grupo Especial de ese tipo.

5.2 Inventario y autoevaluación

La prioridad absoluta del Grupo Especial será realizar un inventario de las funciones ya existentes, en primer lugar para los productos farmacéuticos y después para los productos biológicos. Para ello resultarán útiles los indicadores adjuntos (anexos 2 y 3). Esa fase de evaluación puede considerarse una oportunidad para examinar y reforzar las funciones del ORF, mientras se determina la mejor forma de aprovecharlas para desarrollar el sistema de reglamentación de vacunas.

5.3 Determinación de las necesidades

Una vez definidas las deficiencias mediante la autoevaluación, el Grupo Especial deberá determinar exactamente las necesidades en materia de personal, capacitación, aportaciones técnicas, recursos financieros e instalaciones y equipo para colmar esas deficiencias. Por ejemplo, alguna de ellas podrá subsanarse completando los reglamentos o directrices publicados. En algunos países, los reglamentos pueden necesitar el respaldo del gobierno o incluso de los órganos legislativos; es preciso reconocer que esto consumirá tiempo y recursos. También exigirá tiempo de personal, quizá aportaciones técnicas y jurídicas de dentro o fuera del país, y costos de impresión y distribución. Otro ejemplo: si se añade la función de puesta en circulación de lotes, pueden generarse importantes costos de personal. Para determinar las necesidades, será preciso definir exactamente cuántos lotes de cada tipo de vacuna de cada fabricante se pondrán en circulación durante un periodo concreto, estimar el tiempo y los recursos que se necesitarán para poner en circulación cada lote y planificar la adquisición de esos recursos.

5.4 Elaboración de un plan

La tarea más importante del Grupo Especial será el plan de desarrollo de la capacidad de reglamentación de vacunas, que constituirá el plan maestro para la ejecución. Deberá incluir como mínimo la misión del ORF en relación con las vacunas, sus políticas y estrategias clave (que habrán de ser formalizadas en directrices o en reglamentos), las deficiencias y necesidades encontradas, y las actividades que es preciso realizar para satisfacer éstas. El plan deberá incluir, respecto de cada actividad, el plazo, la financiación necesaria y su fuente probable, las personas responsables de su ejecución y los indicadores de una ejecución satisfactoria. Un componente importante de ese plan de desarrollo institucional será el plan de capacitación, que esboza las actividades de capacitación o apoyo técnico externo que se necesitan, cuáles son las esferas prioritarias para la capacitación, a quién se capacitará y dónde (si se sabe), y en qué forma se utilizará esa capacitación para fortalecer la reglamentación de vacunas.

5.5 Ejecución

A continuación, la ejecución del plan podrá hacerse de acuerdo con los plazos establecidos. El principal obstáculo que se opone a la ejecución eficaz de un plan suele ser la falta de compromiso político de alto nivel respecto de su ejecución, de forma que esto es lo primero que habría que conseguir. El compromiso viene acompañado de fondos.

5.6 Vigilancia y seguimiento

Las funciones del Grupo Especial pueden terminar una vez que el plan está ultimado y la ejecución ha comenzado. No obstante, será necesario garantizar que existe un mecanismo de vigilancia incorporado al plan; convendría institucionalizar al Grupo Especial de alguna forma para que tomase el relevo en esa función. También sería útil que hubiera un órgano independiente responsable de recomendar vacunas en prioridad para el programa de inmunización, aunque el examen de esta cuestión queda fuera del alcance del presente documento; de todas formas, es importante que los países estudien esa posibilidad. El ONR podría proporcionar importante información a ese órgano.

Los pasos para el desarrollo del ONR se resumen en el anexo 6.

Anexo 1:

Referencias

Publicaciones del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas

31° informe, OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 790, 1990

1. Anexo 6. Principios orientadores para los pequeños servicios nacionales de reglamentación farmacéutica.

32° informe, OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823, 1992

2. Anexo 1. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos

33° informe, OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 834, 1993

3. Anexo 3. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos (véase la ref. 7)

34° informe, OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 863, 1996

4. Anexo 10. Directrices sobre el Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional
5. Anexo 12. Directrices sobre los procedimientos de importación de productos farmacéuticos

Publicaciones del Comité de Expertos de la OMS en Uso de Medicamentos Esenciales

Sexto informe, OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 850, 1995

6. Anexo 3. Pautas para la buena práctica clínica (BPC) en ensayos con productos farmacéuticos

Publicaciones del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos

42° informe, OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 822, 1992

7. Anexo 1. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos
8. Anexo 2. Pautas para los servicios nacionales de control sobre garantía de la calidad de los productos biológicos

45° informe, OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 858, 1995

9. Anexo 1. Reglamentación y concesión de licencias para productos biológicos en países con organismos de reglamentación de creación reciente

Publicaciones del Programa de Inmunización de la OMS (Departamento de Vacunas y Sustancias Biológicas)

10. Servicio Nacional de Control. Directrices para la evaluación de la calidad de las vacunas en países no productores, WHO/VSQ/95.1
11. Guía para la inspección de fabricantes de productos biológicos, WHO/VSQ/97.03
12. Procedimiento para determinar la aceptabilidad en principio de vacunas a ser adquiridas por organismos de las Naciones Unidas, WHO/VSQ/97.06
13. Surveillance of adverse events following immunization (AEFI) - Field Guide for managers of immunization programmes, WHO/EPI/TRAM/93.02 Rev.1

Anexo 2:

Indicadores para la autoevaluación de la capacidad de reglamentación farmacéutica en funciones relativas a la reglamentación de vacunas

Legislación

- ¿Cuenta el país con legislación farmacéutica?
- ¿Contiene la legislación disposiciones para:
 - establecer un organismo de reglamentación farmacéutica?
 - conceder autorizaciones de comercialización (registro de productos)?
 - controlar ensayos clínicos?
 - analizar productos en un laboratorio oficial o independiente?
 - retirar productos del mercado?
 - conceder licencias e inspeccionar a:
 - fabricantes
 - importadores
 - mayoristas
 - minoristas/farmacias
 - dispensarios de atención sanitaria?
- ¿Existen sanciones por incumplimiento de la legislación farmacéutica?

Organismo de reglamentación farmacéutica (ORF)

- ¿Cómo está organizado el ORF?
 - como un organismo independiente que informa al Ministerio de Salud
 - como parte del Ministerio de Salud
 - ¿están todas las funciones del ORF en el mismo departamento (por ejemplo, no repartidas entre distintos ministerios o distintos departamentos del Ministerio de Salud)?
- ¿Están las responsabilidades de reglamentación farmacéutica separadas de las de fabricación de medicamentos?
- ¿Cuántas personas trabajan en el organismo?
- ¿Dispone el organismo de comités con expertos externos que apoyen sus actividades?

Autorizaciones de comercialización (registro de productos)

- ¿Existen procedimientos y orientaciones formales para las autorizaciones de comercialización?
- ¿Qué periodo de validez tiene una autorización de comercialización?
- ¿Se necesitan autorizaciones de comercialización para los productos
 - fabricados por fabricantes nacionales
 - adquiridos por el sector público
 - importados por el sector privado?
- ¿En qué se basa la evaluación de solicitudes de autorización de comercialización?
 - En la evaluación por el ORF de la documentación en relación con la calidad, la inocuidad y la eficacia
 - En los protocolos de evaluación de ORF de otros países
 - En certificados de ORF de otros países, basados por ejemplo en el Sistema de Certificación de la OMS
- ¿Cuántos productos cuentan con autorización de comercialización respecto del número total de productos en el país?

Ensayos clínicos

- ¿Se encarga el ORF de controlar los ensayos clínicos llevados a cabo en el país?
- Si no es así, ¿a quién incumbe el control de esos ensayos?
- ¿Existen directrices para la realización de ensayos clínicos?
- ¿Cuántos ensayos clínicos se llevaron a cabo en el país durante el último año?

Control de la calidad

- ¿Hay en su país un laboratorio público u otro laboratorio independiente de control de la calidad de los medicamentos?
- ¿Analiza el laboratorio
 - productos no biológicos
 - productos biológicos?
- ¿Cuántas muestras se analizaron durante el último año, respecto al total de muestras enviadas/recogidas?
- ¿Cuántas muestras resultaron insatisfactorias, respecto al total de muestras analizadas?

Vigilancia posterior a la comercialización

- ¿Existe un sistema para la vigilancia y la notificación en materia de calidad, inocuidad y eficacia?
- ¿Cuántos informes se recibieron el año anterior en relación con:
 - la calidad
 - la inocuidad
 - la eficacia?
- ¿Cuántos productos fueron retirados el año anterior por razones de:
 - calidad
 - inocuidad
 - eficacia?

Concesión de licencias e inspección de los fabricantes

- ¿Se necesita una licencia para la fabricación de fármacos?
- ¿Existen directrices escritas en materia de PAF?
- ¿Cuántos inspectores capacitados en inspecciones de PAF existen?
- ¿Cuántos fabricantes con licencia fueron inspeccionados el año anterior del número total de fabricantes con licencia?
- ¿Cuántos fabricantes cumplen las normas en materia de PAF respecto del número total de fabricantes?

Anexo 3:

Indicadores de la situación del sistema de reglamentación de vacunas y seis funciones de control

Sistema de reglamentación de vacunas*°

- Base estatutaria para el establecimiento del sistema de reglamentación de vacunas y los poderes de aplicación de la legislación*°
- Líneas de autoridad que reflejan la independencia del organismo de reglamentación respecto del fabricante
- Si hay reconocimiento de otros organismos de reglamentación, existen criterios establecidos*°
- Sistema de retirada del mercado*°
- Mecanismo para confirmar la destrucción de lotes y sistema para documentar que se ha llevado a cabo*°
- Personal con conocimientos teóricos y prácticos apropiados*°
- Plan de desarrollo institucional*°

Proceso de concesión de licencias*°

- Evaluación de instalaciones y productos para la concesión de licencias*
- Norma única de evaluación para las vacunas de producción local y las importadas
- Directrices escritas para la presentación del expediente*°
- Directrices escritas para la evaluación de PAF*°
- Procedimiento establecido para el examen de la solicitud de licencia*
- Criterios para las desviaciones del proceso normal de examen*
- Directrices escritas para las modificaciones de licencia*
- Criterios para la selección y el uso de comités de expertos*
- Consultas apropiadas entre fabricantes y ORF antes de la presentación
- Lista de productos y fabricantes con licencia*°

Indicadores: Vigilancia de los resultados de la vacuna sobre el terreno°**

- Directrices escritas y acceso a la información de un sistema para la detección e investigación de sucesos adversos después de la inmunización**°
- Aclaración sobre que tipos de incidentes adversos después de la inmunización (IADA) deben ser notificados**°
- Examen de datos epidemiológicos en la evaluación de los resultados de la vacuna**°
- Sistema rutinario para el examen periódico de la inocuidad y la eficacia con fines reglamentarios**°
- Disposiciones en materia de vigilancia posterior a la comercialización en la licencia (Fase IV)*

Indicadores: Puesta en circulación de lotes

- Basada como mínimo en el examen del protocolo (obligatoriedad de un protocolo resumido de lote como parte de la especificación para la adquisición) y certificado de puesta en circulación de lotes emitido por el organismo nacional de reglamentación del país de origen*
- Procedimiento y criterios por escrito para el proceso de puesta en circulación de lotes (lista de comprobación, directrices para el muestreo)*
- Acceso al expediente del producto, el informe del laboratorio nacional de control (si procede) y a informes de inspección y reclamaciones en caso de problemas*
- Mantenimiento de registros de datos sobre puesta en circulación de lotes para el análisis de la uniformidad de la calidad, y examen y diálogo científico sostenidos con los fabricantes sobre cuestiones relativas a los resultados de las pruebas de calidad*
- Criterios escritos para la exención de la puesta en circulación de lotes*.

Indicadores: Evaluación del laboratorio de pruebas*

- Adhesión a un sistema de calidad de laboratorio por parte de la administración*
- Designación de un Administrador de Calidad*
- Existencia de un Manual de Calidad*
- Documentación de los procedimientos en vigor (inclusive control de documentos, procedimientos de operación uniformes, planes de estudio para la fiscalización de productos concretos, política de repetición de pruebas)*
- Documentación sobre el equipo (inclusive registros de encargos, manuales y estadillos de operación, planes de calibración y mantenimiento, protocolos de validación)*
- Elaboración y aplicación de un plan de capacitación del personal*
- Existencia de un sistema de auditoría y revisión*
- Procedimientos de validación establecidos para todas las pruebas*
- Existencia de un programa de seguridad en el laboratorio*

-
- Uso, calibrado y mantenimiento apropiados de patrones y reactivos de referencia*
 - Vigilancia y análisis de las tendencias de los datos de laboratorio, producto por producto, y medidas correctivas apropiadas en caso necesario*
 - Participación en planes de ensayo de la eficiencia y estudios en colaboración*.

Indicadores: inspecciones de las PAF

- Requisitos o códigos por escrito conformes con las normas de la OMS en materia de PAF
- Arreglos para la aceptación y la emisión de documentos que certifiquen la aplicación de PAF
- Pruebas de la aplicación de PAF en las instalaciones de producción
- Plan escrito para los procedimientos de inspección
- Inspectores debidamente calificados
- Inspecciones efectuadas a intervalos periódicos apropiados
- Acciones definidas después de la inspección
- Independencia de los inspectores del ONR y del fabricante inspeccionado
- Adecuada preparación técnica del equipo de inspección, apropiada para su labor
- Procedimiento establecido para vigilar el proceso de inspección

Indicadores: Evaluación clínica de la inocuidad y la eficacia

- Política en materia de PAF, buenas prácticas de laboratorio (BPL), buena práctica clínica (BPC), supervisión ética de los ensayos clínicos
- Directrices escritas sobre las condiciones en que se necesitarán ensayos clínicos: se tiene en cuenta la aplicación de datos clínicos al uso local de vacunas
- Directrices publicadas sobre el formato de presentación de datos clínicos
- Acceso a especialistas en epidemiología y estadística para que asesoren sobre la preparación y el análisis de ensayos
- Acceso a expertos en el producto que se va a ensayar (inclusive expertos en métodos de ensayo).

° Indicadores apropiados para los países que obtienen vacunas por conducto de organismos de las Naciones Unidas.

* Indicadores apropiados para los países que adquieren vacunas directamente.

Anexo 4:

Directrices para la contratación de apoyo de laboratorio para la reglamentación de vacunas

Introducción

A menudo se pregunta a la OMS sobre la forma en que los países que están adquiriendo vacunas y posiblemente necesiten asistencia de laboratorios calificados pueden asegurar el acceso a esos laboratorios. Puesto que el ensayo de vacunas y otros productos inmunobiológicos en el laboratorio es complejo y exige una normalización y controles meticulosos, la mayoría de los laboratorios de diagnóstico o investigación no pueden realizar esas pruebas ni interpretar sus resultados. Para controlar eficazmente los productos biológicos, es importante que el laboratorio que realice los ensayos disponga de lo siguiente:

- el rigor necesario en la ejecución de pruebas estrictamente normalizadas y validadas;
- conocimientos, experiencia, reactivos y equipo apropiados para los métodos de ensayo que han de usarse, y
- la capacidad para efectuar las pruebas con suficiente frecuencia a fin de garantizar la fiabilidad de los datos y la validación de reactivos y del proceso de ensayo.

Incluso algunos países que cuentan con laboratorios nacionales de control de sustancias inmunobiológicas que funcionan debidamente pueden decidir recurrir a otro laboratorio para ciertas pruebas que ellos mismos llevan a cabo con muy poca frecuencia.

Así, este documento está destinado a los países cuyos organismos de reglamentación farmacéutica necesitan contratar los servicios de un laboratorio independiente, dentro o fuera del país, como complemento de los mecanismos establecidos para el control de vacunas.

Establecimiento de un laboratorio

A continuación se dan varios ejemplos de casos en que pueden necesitarse pruebas de laboratorio:

- para determinar si un producto para el que se solicita licencia cumple las especificaciones descritas en la solicitud;
- para verificar la identidad del producto y el cumplimiento de las características pertinentes de producto final como parte de la puesta en circulación de lotes;

-
- cuando se sospeche una interrupción de la cadena de frío durante el transporte del producto desde el fabricante hasta el lugar de administración;
 - cuando se comuniquen reclamaciones.

Las actividades de un laboratorio nacional de control son las siguientes:

- ensayos de laboratorio
- asesoramiento sobre ensayos clínicos
- examen de protocolos
- desarrollo de pruebas de laboratorio
- investigaciones básicas
- examen de datos sobre la vigilancia posterior a la comercialización
- participación en las decisiones de concesión de licencias
- asistencia en las inspecciones
- distribución de material de referencia.

El laboratorio nacional de control puede ser una entidad distinta del ORF, o puede formar parte de él. Aunque el laboratorio desempeñará un papel importante en las funciones de concesión de licencias y fiscalización en el caso de las vacunas, la complejidad de las funciones que debe realizar hace que muchos países no puedan establecer un laboratorio nacional de control competente de forma inmediata. Además, las pruebas de laboratorio necesarias para la concesión de licencias, la fiscalización y la puesta en circulación de productos biológicos son complejas, costosas y laboriosas. El laboratorio debe dirigirse de acuerdo con los principios de las BPL, y las pruebas deben ser debidamente normalizadas, validadas e interpretadas. Por esa razón, muchos países, especialmente los que importan vacunas, quizá prefieran contratar los servicios de laboratorios acreditados cuando se necesiten esas funciones de laboratorio, en lugar de establecer su propio laboratorio nacional de control.

Pasos para la selección de un laboratorio independiente

1) Definir el mandato para los servicios de laboratorio deseados

El mandato debe incluir lo siguiente:

- las pruebas que hay que realizar
- metodología y normalización de pruebas
- capacidad del laboratorio (número de muestras por periodo de tiempo)
- tiempo de trabajo
- precio
- comunicación de resultados: ¿se necesitan solamente datos sin elaborar, o el laboratorio contratado debe interpretar los resultados de las pruebas?
- disposiciones para mantenimiento de la confidencialidad.

2) *Establecer los criterios de selección*

Los criterios de selección deben definirse antes de comenzar el proceso de contratación de un laboratorio, de forma que el laboratorio que quiera presentar una propuesta sepa qué tipo de información debe proporcionar en respuesta a la solicitud de propuestas. Los criterios de selección que se aplicarán a todos los laboratorios previamente calificados que respondan a la solicitud de propuestas podrían incluir:

- recomendaciones de otros usuarios del laboratorio o de la OMS;
- precio de cada una de las pruebas que hay que realizar, basado en el equipo, los materiales de partida y el tiempo de personal necesarios;
- historia de la experiencia con la prueba o las pruebas de que se trata;
- logística del transporte de muestras (accesibilidad en lo que se refiere a aduanas, horarios de vuelo, necesidades especiales de transporte);
- grado de respuesta a las necesidades determinadas en la solicitud de propuestas,
- resultados de evaluaciones anteriores.

Las evaluaciones se refieren con más detalle a continuación; no obstante, deben utilizarse de criterios normalizados de algún tipo para la evaluación de los servicios de laboratorio. En algunos países, existe un mecanismo para la acreditación de laboratorios que incluye el cumplimiento de sistemas normalizados de calidad de laboratorio y garantiza la fiabilidad de los datos generados. Si existe un mecanismo de ese tipo, debe utilizarse.

3) *Confeccionar una lista de posibles laboratorios calificados*

Debe incluirse, además del nombre del laboratorio, el nombre de una persona de contacto, la dirección y los números de teléfono y fax. Otras posibilidades son:

- el laboratorio nacional de control de un ORF que funcione debidamente y tenga experiencia en ensayos con vacunas
- un laboratorio de eficacia probada elegido entre los laboratorios de las redes regionales de control de la OMS (SIREVA, SEAR)
- cualquier laboratorio acreditado respecto del que se hayan demostrado buenos resultados en las pruebas de que se trata.

Puede solicitarse orientación al Departamento de Vacunas y Productos Biológicas de la OMS en Ginebra en cuanto a las pruebas de eficiencia, la acreditación y los miembros de las redes de laboratorios.

Este paso previo a la calificación es indispensable para contratar servicios de pruebas de laboratorio en el exterior.

4) *Emprender el proceso de contratación*

El proceso de contratación normalmente será realizado por la entidad responsable de la adquisición de vacunas y otros productos biológicos. Es preciso aclarar los siguientes puntos antes de iniciar el proceso:

-
- ¿Cuál es el nombre del órgano que emite la solicitud de propuestas?
 - ¿Quién firmará el contrato?
 - ¿Quién autorizará los pagos?
 - ¿Quién hará los pagos?
 - ¿Se pretende contratar una serie particular de pruebas, o extender un contrato por el periodo durante el cual se realizará cierto número de pruebas designadas? En este último caso, habrá que designar las pruebas concretas que se necesitarán y habrá que pedir precios.

La entidad encargada de la adquisición debe formular una solicitud de propuestas de conformidad con procedimientos establecidos que incorporen el mandato detallado descrito en el Paso 1. La solicitud de propuestas será enviada a los laboratorios evaluados por el ORF y que se juzguen calificados para llevar a cabo la tarea prevista. Se ofrecerá un periodo mínimo de cuatro semanas para que los laboratorios invitados respondan a la solicitud.

La evaluación de las propuestas recibidas será realizada por un comité establecido con ese fin o conjuntamente por la entidad encargada de la adquisición y el ORF. La evaluación se basará en los criterios que se hayan acordado al enviar la solicitud de propuestas y que determinan el peso que se asigna a distintos factores. Por ejemplo, las ventajas comerciales de la propuesta deberán sopesarse en comparación con la competencia técnica de laboratorio que ofrece los servicios.

El contrato se concluirá con el laboratorio que formule la oferta más apropiada para los servicios solicitados y al mejor precio.

5) *Evaluación de la eficiencia del laboratorio*

La utilidad del laboratorio dependerá de lo siguiente:

- la respuesta de laboratorio a las necesidades nacionales de pruebas, inclusive la puntualidad en la notificación de resultados;
- la facilidad de interpretación de los resultados, si no se solicitan datos no elaborados, y
- la fiabilidad de los datos suministrados.

Es indispensable que existan buenos canales de comunicación entre el organismo de reglamentación de vacunas y el laboratorio contratado, para que cualquier problema o discrepancia que surja pueda aclararse de inmediato. Deben establecerse sistemas para evaluar los datos suministrados: por ejemplo, podría hacerse un análisis de tendencias de los valores de prueba obtenidos para el patrón o la muestra de referencia. Es conveniente que los procedimientos y sistemas de calidad del laboratorio sean examinados periódicamente mediante visitas *in situ* por inspectores calificados. Los resultados de las pruebas de eficiencia y la acreditación también deberán revisarse periódicamente.

Anexo 5:

Mandato del grupo especial de trabajo para elaborar la reglamentación de vacunas

El Ministro de Salud o el funcionario nacional apropiado designarán un grupo especial de trabajo investido de la autoridad necesaria para elaborar un plan de establecimiento de un sistema de reglamentación de vacunas, y al que encargarán la labor de llevar adelante el plan hasta su puesta en práctica. Así pues, el grupo especial deberá tener la autoridad necesaria para adoptar decisiones sobre la estructura y el presupuesto necesarios, y debe contar con un pequeño presupuesto de trabajo.

El mandato propuesto para el grupo especial es el siguiente:

- 1) analizar la situación del país en lo que atañe al control de los productos farmacéuticos y las sustancias biológicas y definir los puntos fuertes y débiles;
- 2) llegar a un consenso sobre el tipo de sistema que se necesita y resulta más conveniente para la reglamentación de vacunas, dada la situación del país;
- 3) elaborar un plan en varias etapas para alcanzar los objetivos, que comprenda metas, plazos y aportaciones humanas y financieras necesarias, incluida la necesidad de capacitación y consultores;
- 4) presentar ese plan al Ministro de Salud o los funcionarios de alto nivel apropiados para su aprobación, y
- 5) si se aprueba el plan, adoptar las medidas necesarias para su ejecución.

En cuanto a la composición del grupo especial, se recomienda lo siguiente:

- **Presidente:** una persona respetada y con conocimientos suficientes que sea apropiada para llevar adelante la ejecución del plan.
- **Expertos** en campos importantes en la concesión de licencias, la puesta en circulación y la fiscalización de productos biológicos, entre ellos expertos en vacunología, inmunología, pediatría, ciencias animales y epidemiología.
- Como parte del equipo de estudio, estarán a disposición del grupo especial el director del programa de inmunización, el director del sistema de vigilancia de enfermedades, el director del ORF si existe, y la persona a cargo de la adquisición de vacunas y sustancias farmacéuticas.

La OMS puede ayudar de las siguientes formas:

- 1) Debatir con las autoridades nacionales apropiadas cuáles son las necesidades y deficiencias.
- 2) Colaborar con el grupo especial y el equipo de estudio más amplio en los objetivos generales para el futuro y en la elaboración del plan.
- 3) Una vez aprobado el plan, realizar aportaciones técnicas en el contexto del plan.

La OMS no cuenta con suficientes recursos financieros para financiar la ejecución del plan.

Anexo 6: Desarrollo de un organismo de reglamentación farmacéutica (ORF) en funcionamiento

Función	Situación	Medidas
Concesión de licencias/registro	<p>La función existe y está definida por la ley</p> <p>Actividad plenamente funcional</p>	<p>Designar un centro de coordinación para la reglamentación de sustancias biológicas facultado para poner en marcha un Grupo Especial de Trabajo sobre reglamentación de vacunas. El Grupo Especial tendrá miembros con experiencia en PAF (formación farmacéutica), y especialistas en epidemiología, laboratorios biológicos y animales, y vacunología, y debe planificar la incorporación de funciones de reglamentación de vacunas, comenzando por la concesión de licencias/registro.</p> <p>Además de lo anterior, designar expertos en sustancias biológicas como miembros de comités consultivos de expertos/comités de examen</p>
Vigilancia de los efectos sobre el terreno después de la comercialización	<p>No existen mecanismos sistemáticos de vigilancia en el ORF</p> <p>Existen mecanismos de vigilancia sistemática</p>	<p>Como primer paso, se introducirá en el programa de inmunización la vigilancia de incidentes adversos después de la inmunización (IADA). Deberá adquirirse la capacidad de detectar e investigar informes de IADA dentro del departamento de epidemiología y vigilancia.</p> <p>En colaboración con el servicio de epidemiología y vigilancia, todos los casos de IADA que se notifiquen deberán remitirse al ORF para su examen y para la adopción de medidas reglamentarias. Ello exigirá la designación de un punto focal en el ORF con conocimientos de epidemiología y vacunología.</p>
Circulación de lotes	Clave para la reglamentación de vacunas en comparación con los productos farmacéuticos (salvo los antibióticos)	Deberá contratarse o designarse a uno o más expertos con responsabilidades designadas en la circulación de lotes que tengan formación y experiencia en la fabricación o el control de fármacos o sustancias biológicas y conocimientos específicos de microbiología. Su mandato y sus tareas serán elaborados por el Grupo Especial antes mencionado. Deberá darse más capacitación en el examen de protocolos y la puesta en circulación de lotes.

Anexo 6/...

Función	Situación	Medidas
Acceso a laboratorios	<p>No existe laboratorio del ORF</p> <p>Existe un laboratorio del ORF que funciona debidamente, o hay un laboratorio de control de vacunas independiente del fabricante</p>	<p>El Grupo Especial deberá elaborar criterios que indiquen cuándo se necesitan pruebas de laboratorio, así como especificaciones respecto de las pruebas de laboratorio y la eficiencia del laboratorio, con miras a contratar esa función en el exterior.</p> <p>Los criterios y especificaciones anteriores se aplicarán al laboratorio existente. Cuando sea necesario, se iniciará una capacitación específica con arreglo a un plan en distintos pasos.</p>
Inspecciones en relación con la aplicación de PAF	<p>Para los países que sólo adquieren vacunas</p> <p>Para los países que producen vacunas</p>	<p>El Grupo Especial mencionado debe elaborar criterios por los que el certificado de PAF emitido por el ORF del país de fabricación será reconocido e incluido en el proceso de calificación previa.</p> <p>El Grupo Especial debe velar por que se designe un punto focal en el cuerpo de inspección para dar capacitación especial en inspecciones de instalaciones de fabricación de sustancias biológicas.</p>
Evaluación clínica	<p>No existe una política definida sobre ensayos clínicos</p> <p>El ORF tiene una política definida en materia de ensayos clínicos</p>	<p>Como primer paso, el Grupo Especial debe examinar las políticas en relación con los productos farmacéuticos y revisar, con especial hincapié en definir cuándo se usarán ensayos clínicos. Ese ejercicio debe estar de conformidad con las directrices sobre BPC.</p> <p>Los criterios anteriores deben perfeccionarse en el caso de las sustancias biológicas, inclusive el acceso a expertos apropiados y la garantía de la uniformidad del producto que va a usarse en los ensayos de la Fase III reconociendo la variabilidad intrínseca de los productos biológicos; las medidas de los resultados deben definirse en función de la respuesta inmune.</p>

