



Vigilancia posterior a la comercialización de medicamentos basada en riesgos:

Recursos para la implementación en países de ingresos bajos y medios

Octubre de 2021



Introducción

Los medicamentos desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento y restablecimiento de la salud y bienestar de la población. Los medicamentos de calidad asegurada garantizan su eficacia, mientras que los medicamentos de mala calidad¹ no solo pueden ser ineficaces para tratar una enfermedad, sino que pueden además causar daño, provocar la muerte en ciertas circunstancias y también contribuir al desarrollo de resistencia a medicamentos. Las Agencias Nacionales Reguladoras de Medicamentos (ANRM) son responsables del registro y la autorización de productos seguros, eficaces y de calidad garantizada. Para asegurar que la calidad de productos médicos se mantiene hasta que llega al paciente, las ANRM establecen programas de vigilancia posterior a la comercialización (VPC).

Los medicamentos de mala calidad afectan en particular a los países de ingresos bajos y medios (PIBM). Varios estudios estiman que alrededor del 10% de los medicamentos en PIBM pueden ser de mala calidad pero, en la realidad, los valores pueden ser más altos, dependiendo del país y la terapia en cuestión.² Los costos económicos para las personas y los sistemas de salud, ocasionados por medicamentos de mala calidad, oscilan entre decenas de millones a cientos de miles de millones de dólares.³

La capacidad de las ANRM para implementar programas de VPC varía mucho entre los países. La herramienta *Global Benchmarking Tool (GBT)*⁴ de la OMS para la Evaluación del Sistema Regulatorio Nacional de Productos Médicos permite a las ANRM autoevaluarse y estimar sus capacidades. Sin embargo, muchos países tienen prioridades contrapuestas y limitaciones en cuanto a recursos financieros y humanos. Los enfoques basados en riesgos para el muestreo y análisis de medicamentos ofrecen una solución potencial.

Desde principios de la década de 2000, la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP, por sus siglas en inglés) ha brindado asistencia técnica para ayudar a garantizar la calidad de los medicamentos y respaldar el fortalecimiento regulatorio en más de 40 países de África, Asia, América Central y del Sur y Europa del Este. Durante este período, el enfoque de USP ha evolucionado y progresado desde evaluaciones puntuales (conocido como Monitoreo de la Calidad de los Medicamentos (MQM, por sus siglas en inglés)), cuyo objetivo era respaldar la detección temprana de medicamentos subestándar y falsificados, hasta la

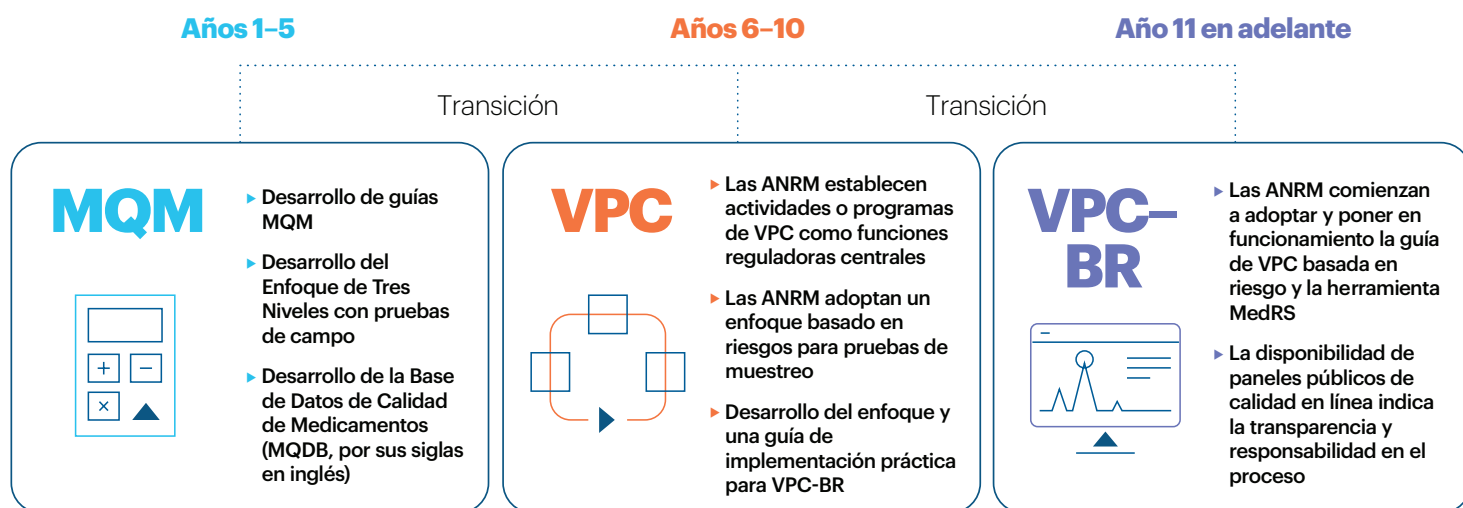


Figura 1: Evolución de la asistencia y el apoyo de la USP para garantizar la calidad de los medicamentos después del registro.

institucionalización e implementación rutinaria de programas de VPC basadas en riesgos, tanto para el muestreo como para el análisis de la calidad de las muestras (**Figura 1**).

A lo largo de ese proceso, la USP ha desarrollado guías, herramientas, informes de países y artículos científicos.⁵

Este documento proporciona una breve descripción de recursos claves desarrollados por USP para respaldar la adopción de VPC basada en riesgos. Varios de estos recursos fueron desarrollados por los programas de Promoción de la Calidad de los Medicamentos (PQM por sus siglas en inglés) y PQM +, financiados por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID por sus siglas en inglés) e implementados por la USP. Todos los recursos incluidos son público y accesibles en forma gratuita.

Guías, herramientas y recursos para respaldar el desarrollo de protocolos de muestreo y pruebas de calidad para la VPC de los medicamentos basada en el riesgo.

Guías para establecer un Programa de Control de Calidad de Medicamentos

Estas guías se desarrollaron para ayudar a las autoridades a crear protocolos uniformes para procedimientos de muestreo, análisis y notificación en los programas de

vigilancia de la calidad de los medicamentos. Implementadas inicialmente a través de actividades de monitoreo en apoyo a Programas Nacionales de Enfermedades, las guías adoptan un enfoque basado en riesgos para el control de calidad, utilizando metodologías de prueba simples que se pueden aplicar fuera del laboratorio (de campo) (por ejemplo, métodos colorimétricos y cromatografía de capa delgada) que evolucionó luego en el Enfoque de Tres Niveles que se describe a continuación.

El Enfoque de Tres Niveles: Un marco para garantizar la calidad de medicamentos en países de recursos limitados

Este enfoque proporciona un marco para pruebas de medicamentos a través de tres niveles de análisis sucesivos, complementarios y cada vez más rigurosos: (1) inspección visual y física; (2) sondeo basado en metodologías de campo; y (3) pruebas de laboratorio utilizando metodologías de los fabricantes o farmacopeicas (**Figura 2**).

El enfoque gradual puede acelerar la producción de resultados al reducir el número de muestras que requieren pruebas farmacopeicas, un proceso que requiere tiempos prolongados de ejecución, y conlleva el uso de recursos financieros y humanos significativos. Al utilizar métodos más simples para evaluar la calidad en los dos primeros niveles, el Enfoque de Tres Niveles puede ahorrar recursos sustanciales y puede producir datos para la toma de



Figura 2: El enfoque de Tres Niveles: Una metodología con buena relación costo-beneficio y de alto rendimiento para las pruebas de calidad

decisiones más rápido que las pruebas farmacopeicas tradicionales realizadas en el laboratorio. La [Guía sobre la Inspección Visual de Vacunas contra la COVID-19 Falsificadas](#) proporciona un ejemplo del tipo de información que se puede evaluar en el campo durante el Nivel 1.

La Base de Datos de Calidad de Medicamentos ([MQDB](#), por sus siglas en inglés)⁶ que es de acceso público, contiene actualmente más de 17000 registros, e incluye resultados generados a través de la implementación del Enfoque de Tres Niveles en 16 países de África, Asia y América Central y del Sur entre 2003 y 2017. Se han publicado varios estudios que detallan la implementación del enfoque en esas regiones.⁷

Guía para Implementar una Vigilancia Posterior a la Comercialización Basada en Riesgos en Países de Ingresos Bajos y Medios

A través de consultas con expertos internacionales, la USP desarrolló una guía para la implementación de programas extensos de VPC basada en riesgos en PIBM.

Los PIBM pueden utilizar este marco (**Figura 3**) para establecer programas sostenibles utilizando consideraciones sobre los riesgos.

El enfoque se centra en el muestreo de los medicamentos más susceptibles y en las zonas geográficas e instalaciones donde es más probable encontrar medicamentos de mala calidad.

Prioridades de muestreo y análisis de la calidad

Basado en la evaluación del sector farmacéutico y las necesidades del país, desarrollar prioridades nacionales de vigilancia posterior a la comercialización para que impulsen las actividades de muestreo y análisis que se llevarán a cabo.

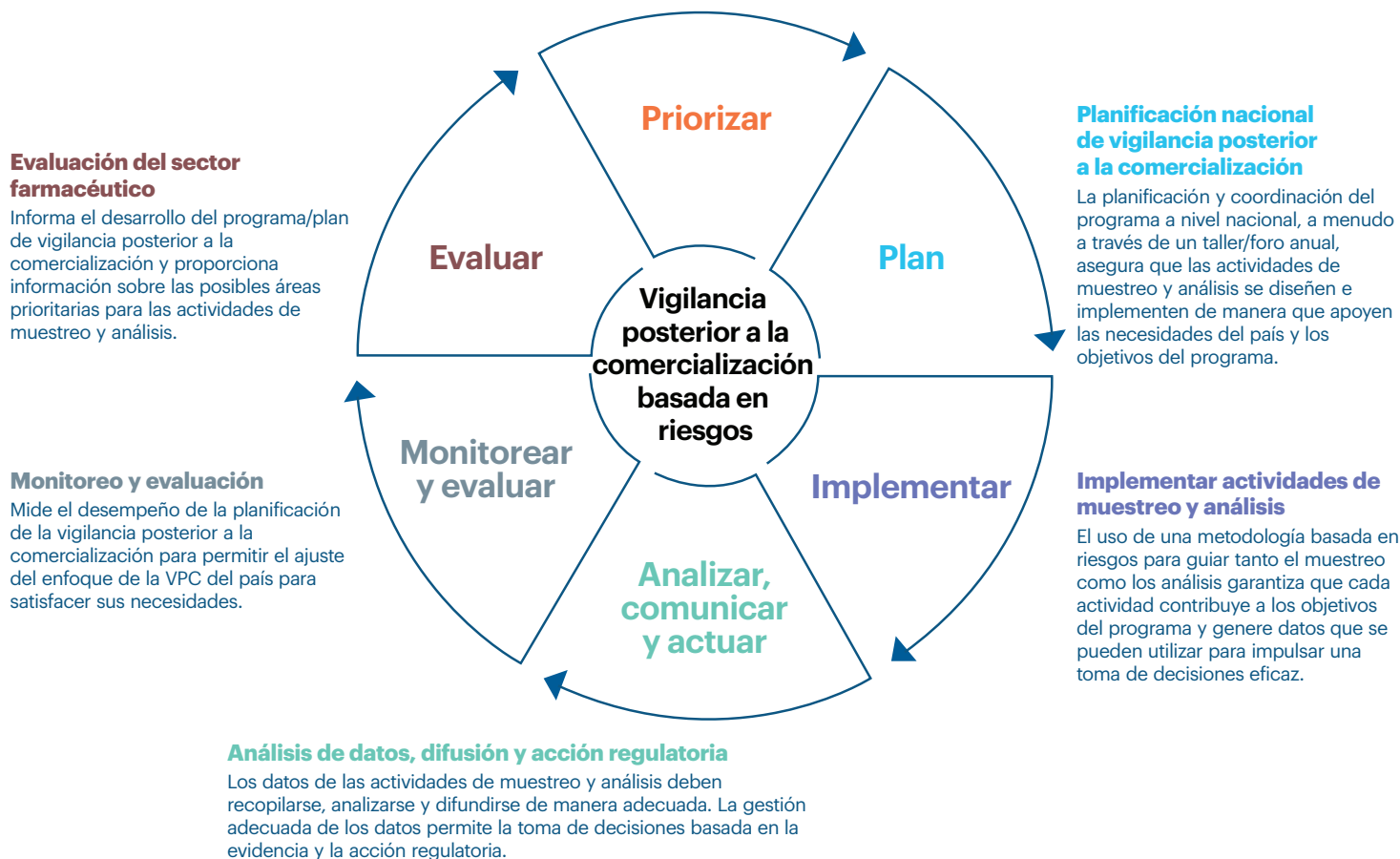


Figura 3: Marco para desarrollar e implementar programas de VPC.

El marco también proporciona guías para las pruebas basadas en riesgos, utilizando el Enfoque de Tres Niveles, e incluye un diagrama de flujo para la toma de decisiones en cada nivel de prueba.

Videos de Difusión de Conocimientos: Protegiendo Pacientes de Medicamentos Deficientes: Un Enfoque Basado en Riesgos para la Vigilancia de la Calidad de Medicamentos

Estos videos proveen información adicional sobre las guías descritas anteriormente y explican cómo el diseño e implementación de programas que muestrean y monitorean la calidad de los medicamentos a través de un enfoque basado en riesgos permite a los países adaptar las actividades de acuerdo con las necesidades locales, optimizar los recursos limitados y enfocar los esfuerzos en las áreas que presentan los mayores riesgos para la salud pública.

Herramienta de Vigilancia de Medicamentos Basada en Riesgos (MedRS)

MedRS es una herramienta que facilita la planificación, diseño y desarrollo de protocolos de muestreo para una VPC basada en riesgos. La herramienta ayuda a evaluar los riesgos asociados con los medicamentos, la ubicación geográfica y las cadenas de suministro y distribución. A través del cálculo combinado de múltiples componentes del riesgo, la herramienta puede ayudar a determinar qué medicamentos se deben muestrear, cuántas muestras deben ser recolectadas y dónde se deben recolectar dichas muestras. MedRS está disponible en línea y también permite a los usuarios cargar sus protocolos, resultados y compartir información de medicamentos subestándar y falsificados con el sistema de alertas rápidas de la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés). Un ejemplo de una aplicación práctica de la herramienta se puede encontrar en el Documento de Guía para Desarrollar e Implementar la VPC Basada en Riesgos para la Salud Materna, Neonatal e Infantil.⁸

Programa de Revisión de Tecnología

El programa de Revisión de Tecnología evalúa rigurosamente las tecnologías de sondeo emergentes y disponibles que se pueden utilizar en el Nivel 2 del Enfoque de Tres Niveles. El programa publica estas evaluaciones para informar a la comunidad sanitaria mundial sobre sus fortalezas y limitaciones relativas. El sitio incluye revisiones de metodologías específicas y artículos de revisión general.

Capítulo General de USP–NF sobre la ‘Evaluación de Tecnologías de Sondeo para Determinar la Calidad de Medicamentos’

Este capítulo aborda la necesidad de evaluar las capacidades y limitaciones potenciales y reales de las herramientas de sondeo portátiles y su desempeño en condiciones de campo. Proporciona la estructura y las recomendaciones para realizar una revisión adecuada y pragmática de una tecnología determinada.

Un Marco para la Asignación de Recursos Basado en Riesgos para el Aseguramiento de la Calidad Farmacéutica para las Autoridades Regulatoras de Medicamentos en Países de Ingresos Bajos y Medios

Este documento propone un marco para ayudar a las ANRM de los países de ingresos bajos y medios a gestionar las prioridades y respaldar de forma sostenible la garantía de la calidad farmacéutica con el fin de lograr el máximo impacto y eficiencia en la salud.

Se pueden encontrar recursos adicionales relacionados con la garantía de calidad en [USP.org](https://www.usp.org) y, en particular, en las páginas web de los programas de [PQM](#) y [PQM+](#) de la USP.

Referencias

1. Substandard and falsified medical products. Updated January 31, 2018. Accessed August 30, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>
2. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products. World Health Organization; 2017. Accessed September 13, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513432>; ; Ozawa S, Evans DR, Bessias S, Haynie DG, Yemeke TT, Laing SK, et al. Prevalence and Estimated Economic Burden of Substandard and Falsified Medicines in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*. 2018;1(4):e181662 10.1001/jamanetworkopen.2018.1662; Koczwara A, Dressman J. Poor-Quality and Counterfeit Drugs: A Systematic Assessment of Prevalence and Risks Based on Data Published From 2007 to 2016. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2017;106(10):2921–9. Epub 2017/05/28. 10.1016/j.xphs.2017.05.018
3. IBID above: WHO study and Ozawa S et al; Ozawa S, Haynie DG, Bessias S, Laing SK, Ngamasana EL, Yemeke TT, Evans DR. Modeling the Economic Impact of Substandard and Falsified Antimalarials in the Democratic Republic of the Congo. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 May;100(5):1149-1157. doi: 10.4269/ajtmh.18-0334.; Beargie SM, Higgins CR, Evans DR, Laing SK, Erim D, Ozawa S. The economic impact of substandard and falsified antimalarial medications in Nigeria. *PLoS One*. 2019 Aug 15;14(8):e0217910. doi: 10.1371/journal.pone.0217910. eCollection 2019.
4. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems. Accessed August 30, 2021. <https://www.who.int/tools/global-benchmarking-tools>
5. Promoting the Quality of Medicine Program – Resources. Accessed August 30, 2021. <https://www.usp-pqm.org/resources>
6. Krech LA, El-Hadri L, Evans L, Fouche T, Hajjou M, Lukulay P, Phanouvong S, Pribluda V, a & Roth L. The Medicines Quality Database: a free public resource. *Bull World Health Organ* 2014;92:2-2A doi:<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.130526>.
7. Survey of the quality of selected antimalarial medicines circulating in Madagascar, Senegal, and Uganda. Accessed August 30, 2021. <https://www.usp-pqm.org/sites/default/files/pqms/article/survey-of-quality-antimalarials-medicines-gamsa-2009-11.pdf>; Strengthening national capacity in medicines quality: five-year summary 2005–2009, Promoting the Quality of Medicines program in Southeast Asia and the Philippines. Accessed August 30, 2021. <https://www.usp-pqm.org/sites/default/files/pqms/article/rdmareport.pdf>; Implementation of basic quality control tests for malaria medicines in Amazon basin countries: results for the 2005–2010 period. Accessed August 30, 2021. <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-11-202>. The WHO study in reference 2 utilizes data from MQDB for its analysis.
8. Guidance Document for Developing and Implementing a Risk-based PMS for Maternal, Neonatal, and Child Health Products. Accessed August 30, 2021. <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-impact/pqm/guidance-doc-developing-and-implementing-risk-based-pms-program-for-maternal-neonatal-and-child-health-products-english.pdf>