

29 de febrero de 2016

## **Unas estrategias de control adecuadas hacen innecesarios los ensayos redundantes de medicamentos**

### **Antecedentes**

A fin de ayudar a garantizar la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos, las autoridades nacionales reguladoras de medicamentos (ANRM) de numerosos países han establecido —o se plantean la posibilidad de establecer— la exigencia de ensayos para la importación de medicamentos, productos biológicos y biotecnológicos y vacunas. Es posible que, en el pasado, estas exigencias de ensayos fueran necesarias para evitar la distribución de productos farmacéuticos no seguros o no conformes con las normas. Hoy en día, sin embargo, las industrias farmacéutica, biotecnológica y de vacunas han desarrollado y puesto en práctica sistemas de calidad robustos para garantizar la identidad, la seguridad, la pureza y la potencia de sus productos, tanto en el proceso de fabricación como en los canales de distribución internacionales, lo que hace innecesarios los ensayos redundantes.

### **Mensajes clave**

Es poco probable que los «ensayos para la importación» —esto es, la repetición en el ámbito nacional de ensayos de control de calidad de medicamentos, productos biológicos y biotecnológicos y vacunas— aumenten la protección de la salud pública. En cambio, pueden retrasar la liberación de lotes, reducir el plazo de validez y, por consiguiente, incrementar el riesgo de un posible desabastecimiento del producto farmacéutico. Además, no impiden la importación de productos falsificados. Por último, generan una carga evitable para las ANRM, la industria farmacéutica y los sistemas de salud nacionales, según han reconocido varias autoridades competentes que han tomado medidas para reducir los ensayos para la importación.

Estos son los motivos por los que no deberían exigirse ensayos para la importación de forma rutinaria:

1. Los fabricantes han establecido un control adecuado de su producción mediante controles durante los procesos, validación del proceso de producción y ensayos de liberación de los productos farmacéuticos terminados, de acuerdo con unas buenas prácticas de fabricación (BPF, o GMP por su sigla inglesa) reconocidas internacionalmente.
2. Se aplican sistemas de gestión de la calidad (SGC) robustos que incluyen estrategias adecuadas de validación, control y gestión de riesgos para la manipulación, el almacenamiento, el transporte y la distribución de los productos farmacéuticos terminados de acuerdo con las normas sobre buenas prácticas de distribución (BPD, o GDP por su sigla inglesa).
3. La idoneidad de la supervisión de la calidad de cada fabricante está asegurada por la obligación de presentar una serie de informes, así como por la realización periódica de

auditorías internas e inspecciones por las ANRM competentes que confirman la idoneidad de los procesos establecidos y el cumplimiento de las condiciones de autorización del producto.

4. Los ensayos para la importación no incrementan la seguridad de los pacientes. La aplicación en la práctica de los ensayos para la importación ha demostrado que la tasa de rechazo en esta repetición local de los ensayos es insignificante o nula.
5. Los ensayos para la importación introducen riesgos para los pacientes por la interrupción de la cadena de suministro autorizada y los posibles retrasos en la distribución de los productos y en el acceso de los pacientes a medicamentos importantes.
6. La prolongación de la duración de los ciclos provocada por los ensayos para la importación acorta de forma significativa el periodo de validez del producto y aumenta innecesariamente las existencias de los productos en cuarentena.
7. Los ensayos para la importación no dan respuesta al problema de los productos falsificados. Cuando exista un especial riesgo o preocupación porque puedan existir falsificaciones de un producto, se puede responder a ello mediante ensayos de farmacovigilancia (que no forman parte de la temática de esta publicación).

Cuando la legislación exija la realización de ensayos para la importación, las ANRM deberían establecer procedimientos de exención. Los enfoques basados en el riesgo —por ejemplo, la evaluación de los resultados satisfactorios en las inspecciones realizadas por las autoridades nacionales competentes en el centro de fabricación— deberían considerarse suficientes para suprimir los ensayos redundantes para la importación.

El presente documento de posición resume expone la base científica y reglamentaria para no exigir ensayos de importación y destaca los problemas que conlleva tal exigencia, entre ellos la posibilidad de retrasos significativos en el suministro de importantes medicamentos terapéuticos y preventivos, así como otros riesgos asociados para los pacientes.

### **Control ininterrumpido mediante las buenas prácticas de calidad**

Conscientes de las lagunas de calidad que existían en el pasado, los fabricantes farmacéuticos modernos mantienen actualmente un control estricto de la fabricación de sus productos gracias a una comprensión más avanzada de los procesos, controles apropiados durante el proceso, un gran esfuerzo de validación de los procesos y los productos, avances en las técnicas analíticas y modernos sistemas de control de cambios enmarcados en SGC integrales. Estas estrategias de control van más allá de las instalaciones del propio fabricante, y, por ejemplo, homologan y validan la cadena del frío considerando, entre otras cosas, el efecto de posibles desviaciones de la temperatura sobre el periodo de validez especificado del producto farmacéutico (estudios de la estabilidad en el transporte). Por último, la distribución de los productos está bien controlada; por ejemplo, a través de la aplicación de medidas de serialización y detección de manipulaciones. Todos estos esfuerzos garantizan que el producto farmacéutico se ajuste a sus especificaciones registradas a lo largo de toda la cadena de suministro, desde el momento de la producción en el país exportador hasta la importación, el almacenamiento y la distribución del producto en el país importador.

Conscientes del valor de los controles sucesivos a lo largo de toda la cadena de suministro, varias ANRM, entre ellas las de Brasil (ANVISA), los Estados Unidos (US FDA) y Ucrania (Ministerio de Sanidad de Ucrania) han suprimido los ensayos redundantes para determinados productos biológicos. Del mismo modo, la autoridad china (SFDA) ha eliminado los ensayos redundantes para la importación de moléculas pequeñas en el marco de la autorización de los ensayos clínicos.

Al debatir el cambio de política tendente a suprimir los ensayos redundantes (liberación de cada lote individual), los responsables de la FDA estadounidense establecieron que «una vez que una empresa haya demostrado su capacidad de producir sistemáticamente lotes aceptables, no es necesario verificar que cada lote fabricado resulta aceptable para su liberación» [1]. La FDA también señaló que la supresión de esta exigencia de ensayos daría lugar a un «ahorro significativo de tiempo y recursos tanto para la industria como para la FDA» sin añadir «riesgos significativos para la salud pública» [2].

### Supervisión por organismos reguladores reconocidos

Además de la supervisión interna del fabricante (inspecciones y auditorías propias guiadas por el SGC), la supervisión externa (inspecciones periódicas por las ANRM de los respectivos países) certifica la idoneidad del SGC del fabricante y, por ende, el cumplimiento de las especificaciones de liberación del producto registradas en el país en cuestión, así como la robustez de su cadena de suministro autorizada.

Varios informes, entre ellos el presentado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) en nombre de la IFPMA [3], destacan que las inspecciones han aumentado en la última década en todo el mundo a medida que cada vez más países comienzan a regular los medicamentos, productos biológicos y biotecnológicos y vacunas en sus respectivas jurisdicciones. Basándose en las inspecciones, las ANRM pueden confiar en que un centro de fabricación, así como el correspondiente SGC y los procesos relacionados (incluida la distribución de productos), se hallan bajo control. Gracias a esta supervisión, se puede confiar en que los productos fabricados son seguros y responden a elevados niveles de calidad de acuerdo con los requisitos y especificaciones autorizados. Como consecuencia de ello, las prácticas de fabricación y los procedimientos de liberación de los productos (incluidos los ensayos de liberación) y las cadenas de distribución autorizadas están más vigilados que nunca por las ANRM. Además, el aumento de los requisitos en cuanto a informes anuales y notificación de los acontecimientos adversos, así como las medidas disciplinarias y la mayor comunicación entre las ANRM, proporcionan a los organismos reguladores una confianza mucho mayor en las prácticas y los SGC de los fabricantes.

Por otra parte, numerosas asociaciones sectoriales (p.ej. la EFPIA, la ISPE o la PDA [4, 5]), ANRM y organizaciones internacionales (p.ej. OMS, PIC/S, ICH, ASEAN, APEC), junto con organismos reguladores, han colaborado para armonizar y normalizar el proceso de autorización y control de los productos farmacéuticos, así como las BPF y las BPD, incluidas las buenas prácticas de almacenamiento (BPA, o GSP por su sigla inglesa). Gracias a estos esfuerzos de armonización y colaboración, las prácticas de registro farmacéutico, fabricación y distribución están cada vez más normalizadas en todo el mundo, lo que permite a las ANRM compartir más información y comprender mejor los riesgos y sus controles.

### Ensayos repetidos: retos, problemas y riesgos

La integridad y resiliencia de la cadena de suministro son elementos importantes del acceso de los pacientes a los productos [6]. Los trastornos en dicha cadena pueden llevar rápidamente a situaciones de escasez de medicamentos o a la introducción de productos falsificados [7, 8]. Los ensayos para la importación pueden afectar significativamente a la cadena de suministro de los productos.

1. Los ensayos repetidos disminuyen el tiempo disponible para distribuir y administrar los medicamentos a los pacientes [9]. Lógicamente, los ensayos para la importación requieren

un tiempo significativo, por lo que pueden impedir o retrasar el acceso de los pacientes a los medicamentos. Un estudio reciente sobre los ensayos para la importación mostró retrasos de hasta 22 semanas (unos cinco meses) [10]. El tiempo requerido para analizar y liberar localmente un lote de producto acorta en la práctica el plazo durante el que puede distribuirse el producto antes de alcanzar la fecha de caducidad. También debe tenerse en cuenta la pérdida de tiempo asociada a un resultado incorrecto que indique erróneamente un incumplimiento de las especificaciones, que podría provocar interrupciones en el suministro del producto, escasez de medicamentos o agotamiento de las existencias.

2. Los ensayos para la importación pueden provocar problemas significativos en la cadena de suministro en un país, por ejemplo en cuanto a los inventarios de producto o la gestión de las muestras. Por otra parte, si no existe una cadena de custodia estricta de las muestras para analizar aumenta el riesgo de que estas se pierdan o se desvíen<sup>1</sup>. Este riesgo se minimiza cuando la aplicación de unas BPD robustas no se ve interrumpida [11]. Así pues, la complejidad de la cadena de suministro autorizada del producto y el carácter menos estricto de la cadena de custodia en el caso de las muestras para analizar pueden suponer un mayor riesgo para los pacientes
3. Los ensayos para la importación solo controlan la cadena de suministro autorizada en el momento de la importación del producto. Sin embargo, el riesgo para los pacientes se genera por los productos importados ilegalmente por muchas vías diferentes (p.ej., comercio paralelo y envíos de paquetería). Además, los ensayos para la importación no controlan los canales nacionales de distribución a las farmacias o establecimientos dispensadores de medicamentos, y en último término a los pacientes.
4. Los ensayos del producto adicionales pueden ser caros y difíciles de organizar y llevar a cabo, especialmente en el caso de los productos biotecnológicos y las vacunas. Por tanto, cuando los organismos públicos requieran la realización de ensayos, cada país debe asignar recursos significativos destinados a los equipos y el personal necesarios para realizar los ensayos, que por la naturaleza de muchas pruebas pueden ser extremadamente complejos (p.ej. en el caso de las pruebas de potencia biológica). Los laboratorios oficiales pueden carecer de las capacidades adecuadas en cuanto a equipos (p.ej., aparatos internos específicos para el método en cuestión) y a materiales de origen biológico (p.ej. células indicadoras, anticuerpos). Muchas de estas pruebas están sujetas a variabilidad si no se acompañan de una transferencia adecuada al laboratorio receptor de la tecnología para el método analítico en cuestión.

### Necesidad de exenciones

Se recomienda que las ANRM supriman la exigencia de los ensayos para la importación o establezcan la exención de dichos ensayos en condiciones bien definidas, aplicando procesos de exención con la antelación suficiente en los casos en que se haya demostrado la existencia de controles adecuados de la fabricación y distribución. Cuando el marco legal no permita exenciones, se sugiere que se modifiquen los requisitos de la legislación para permitir las exenciones a los ensayos para la importación. La justificación detallada y la documentación propuesta para respaldar una exención a los ensayos para la importación figuran en el [Apéndice](#).

---

<sup>1</sup> En aquellos casos en los que el muestreo, el almacenamiento de las muestras (p.ej. en almacenes de aduanas) o los ensayos escapen al control del fabricante.

Se entiende que los ensayos de identificación tras la importación constituyen una práctica adecuada. En caso de que la legislación actual requiera repetir el ensayo de liberación tras la importación, los solicitantes deberían poder acordar con la ANRM una especificación reducida para la importación, centrada en los ensayos de identificación.

### Ensayos para la importación: ¿una práctica anticuada?

Ante la existencia de unas buenas prácticas de calidad internacionalmente armonizadas (p.ej., BPF y BPD) y de una supervisión integral por parte de los SGC y las ANRM, los ensayos para la importación parecen ser una práctica anticuada [12]. Los resultados de un estudio reciente ilustran que los ensayos para la importación no aportan valor añadido en cuanto a la calidad ni la seguridad de los medicamentos siempre que los productos sean controlados de forma ininterrumpida cumpliendo las BPF y las BPD [10]. Los autores hallaron una tasa de rechazo de lotes del 0,005 % (en 18 616 ensayos repetidos realizados en un año se rechazó un único lote).

Además, los ensayos para la importación no detectan los productos falsificados, ya que se realizan en el punto de entrada al país y no abordan el riesgo adicional asociado a los canales de distribución ilegales. Son precisamente estas amenazas, sin embargo, las que constituyen la preocupación dominante hoy en día [13], algo que también se refleja claramente en la mencionada tasa de rechazo insignificante que se registra en las comprobaciones de calidad para la importación. Afortunadamente, las citadas amenazas ya se tienen en cuenta con los ensayos de farmacovigilancia. Al cubrir los canales de distribución locales, este tipo de ensayos —que no forman parte de la temática de esta publicación— ofrecen la posibilidad de detectar productos falsificados, así como importaciones no autorizadas o alternativas (p.ej. farmacias por Internet, comercio paralelo) [14,15].

### Conclusiones

En muchos casos, los ensayos para la importación resultan redundantes. Por tanto, cuando el fabricante o la planta de fabricación de un medicamento, un producto biológico o biotecnológico o una vacuna

1. demuestre fehacientemente que sus sistemas de fabricación, ensayo y almacenamiento o distribución de los productos están bien controlados y validados,
2. haya establecido un SGC [16,17] adecuado para garantizar el cumplimiento de la normativa y
3. sea controlado periódicamente por órganos de inspección reconocidos internacionalmente (p.ej. miembros de PIC/S) u órganos de inspección de otras ANRM competentes (p.ej., según lo descrito en el procedimiento de la OMS para certificados de productos farmacéuticos, o CPF [18]),

la ANRM del país importador puede tener la confianza de que el producto es seguro, presenta una elevada calidad y se ajusta a las especificaciones registradas. Por tanto, debería darse al fabricante la oportunidad de obtener una exención de los ensayos redundantes para la importación.

## Referencias

- [1] US FDA, Reinventing the Regulation of Drugs Made from Biotechnology (1995).
- [2] US FDA, Interim Definition and Elimination of Lot-by-Lot Release For Well-Characterized Therapeutic Recombinant DNA-Derived and Monoclonal Antibody Biotechnology Products, Fed. Reg. 60 (236), 63048-63049 (Dec. 08, 1995).
- [3] IFPMA, Global GMP Inspection Landscape – Industry Point of View and the Way Forward (2010). [www.ifpma.org/fileadmin/content/Quality/Inspections/Foreign inspections IFPMA presentation 2010.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Quality/Inspections/Foreign%20inspections%20IFPMA%20presentation%202010.pdf)
- [4] PDA, Guidance for Good Distribution Practices (GDPs) for the Pharmaceutical Supply Chain. Technical Report No. 52 (2011).
- [5] PDA, Stability Testing to Support Distribution of New Drug Products. Technical Report No. 53 (2011).
- [6] IFPMA, Taking a Leap toward Global Supply Chain Efficiency (2015). [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2015/Taking\\_a\\_Leap\\_Toward\\_Global\\_Supply\\_Chain\\_Efficiency.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2015/Taking_a_Leap_Toward_Global_Supply_Chain_Efficiency.pdf)
- [7] Definición de medicamentos falsificados acordada en la reunión IMPACT de la OMS celebrada en Hammamet (Túnez) en diciembre de 2008. <http://www.ifpma.org/global-health/counterfeits/definition.html>
- [8] IFPMA, Ten Principles on Counterfeit Medicines (2013) ([http://www.ifpma.org/uploads/media/IFPMA\\_ten\\_principles\\_on\\_counterfeit\\_2013.pdf](http://www.ifpma.org/uploads/media/IFPMA_ten_principles_on_counterfeit_2013.pdf))
- [9] IFPMA, The Complex Journey of a Vaccine (2014). [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2014/IFPMA\\_Complex\\_Journey\\_Vaccine\\_Publication\\_2014.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2014/IFPMA_Complex_Journey_Vaccine_Publication_2014.pdf)
- [10] Garbe JHO, Ennis K, Furer GM, Jacobs MG, Roenninger SK (2015) Import Testing of Pharmaceutical Products Has Limited Safety Benefits and Can Add Risk to Patients. *Pharmaceutical Technology Europe*. 27(8):s6 - s20. <http://images2.advanstar.com/PixelMags/pharma-tech-eu/digitaledition/08-2015-sp.html#6>
- [11] OMS, Good distribution practices for pharmaceutical products, Annex 5. Technical Report Series 957 (2010).
- [12] Roenninger, SK. and Garbe JHO (2016), Import Testing turned into an unnecessary limitation for patient access to medicines as risks are managed effectively. *Enviado para su publicación*.
- [13] FIP-IFPMA, The threat of false friends (2012). [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/FIP-IFPMA\\_brochure\\_The\\_threat\\_of\\_false\\_friends\\_Joining\\_efforts\\_to\\_protect\\_patients\\_against\\_online\\_sales\\_of\\_fake\\_medicines.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/FIP-IFPMA_brochure_The_threat_of_false_friends_Joining_efforts_to_protect_patients_against_online_sales_of_fake_medicines.pdf)
- [14] Garbe JHO and Roenninger SK (2015) The Value of Import Testing versus Surveillance Testing. *PDA Letter*. LI(8):34.
- [15] Ennis, K and Elder, D (2015) Importation testing: an unnecessary burden on industry? *European Pharmaceutical Review*. 20(5):5.
- [16] ICH, Q10: Pharmaceutical Quality System (2008).
- [17] EC Guidelines EudraLex, Vol. 4, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (2010).
- [18] OMS, Guidelines on the implementation of the WHO certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce.

## Información de apoyo

1. Programa de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S), [www.picscheme.org](http://www.picscheme.org)
2. Conferencia Internacional de Armonización (ICH), [www.ich.org](http://www.ich.org)
3. Organización Mundial de la Salud (OMS), [www.who.int](http://www.who.int)
4. Asociación de Naciones del Sudeste Asiático (ASEAN), [www.aseansec.org](http://www.aseansec.org)
5. Foro de Cooperación Económica Asia-Pacífico (APEC), [www.apec.org](http://www.apec.org)
6. Portal de la IFPMA sobre ensayos para la importación, [www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)

## Apéndice: Justificación y documentación para respaldar una exención a los ensayos para la importación

La justificación para una solicitud de exención puede incluir, entre otros, los siguientes elementos:

- Estrategia de control actual en el centro o centros de fabricación, acondicionamiento y ensayo, y demostración de que todos los centros están actualmente autorizados a suministrar un producto o productos que cumplen los requisitos relevantes en cuanto a las buenas prácticas de fabricación (BPF) y buenas prácticas de distribución (BPD), así como los compromisos contraídos con los organismos reguladores.
- Resumen de las autoridades nacionales reguladoras de medicamentos que han inspeccionado los centros en cuestión y autorizado el suministro del producto o productos correspondientes, elaborado por una persona autorizada independiente/persona responsable/persona cualificada.
- Estrategia de control para el transporte y la distribución de los productos —antes y después de llegar al país en que se solicita la exención— que permita garantizar la integridad de la calidad del producto a lo largo de toda la cadena de suministro.
- Comprobaciones efectuadas en las remesas a su llegada y mecanismos para evaluar el impacto de acontecimientos inesperados (p.ej. desviaciones de la temperatura, en su caso) que permitan concluir que la integridad del envío o los envíos se ha mantenido en el canal de transporte y que se han mantenido los atributos de calidad del producto o productos de acuerdo con lo confirmado en el certificado o certificados de análisis del centro de producción exportador.

La documentación utilizada para respaldar la solicitud puede incluir, entre otros, lo siguiente:

- Especificaciones para el producto final (ejemplo específico para el país en cuestión).
- Certificado o certificados de análisis del producto o productos, con indicación de los límites registrados (ejemplo específico para el país en cuestión).
- Certificados BPF para los centros de fabricación, ensayos, acondicionamiento y liberación, así como posibles certificados adicionales (p.ej. certificado de producto farmacéutico CPF de la OMS).
- Resumen de la homologación empleada para los contenedores o sistemas de transporte, o evaluación del riesgo que respalde el transporte en condiciones no controladas.
- Comprobaciones de calidad realizadas en los envíos de importación.

Puede accederse [en Internet](#) a una *plantilla de solicitud de exención de ensayos*.



## Acerca de la IFPMA

La Federación Internacional de Industrias del Medicamento (IFPMA por su sigla inglesa) representa a las compañías farmacéuticas de investigación y sus asociaciones sectoriales de todo el mundo. Los 2 millones de empleados de la industria farmacéutica de investigación investigan, desarrollan y suministran medicamentos y vacunas que mejoran la vida de los pacientes en todo el planeta. Con sede en Ginebra, la IFPMA mantiene relaciones oficiales con las Naciones Unidas y aporta los conocimientos de la industria para ayudar a la comunidad sanitaria internacional a encontrar soluciones para mejorar la salud mundial.

La IFPMA gestiona diversas iniciativas internacionales, entre ellas las siguientes: la iniciativa [Developing World Health Partnerships](#) de la IFPMA estudia e identifica tendencias para los programas de colaboración a largo plazo de la industria farmacéutica de investigación destinados a mejorar la salud en los países en desarrollo, mientras que el [Código de Prácticas](#) de la IFPMA establece una serie de normas éticas para la promoción de los medicamentos.