USP DQI: Evaluating CONCAMYT- INLASA's Quality Management System and Meetings with AMI and SAIDI Country Partners

La Paz, Bolivia
February 16- 20, 2009

Trip Report

Adrian Barojas, B.S.
Program Manager, Latin America

U.S. Pharmacopeia Drug Quality and Information Program
12601 Twinbrook Parkway
Rockville, MD 20852 USA
Tel: (+1) 301-816-8160
Fax: (+1) 301-816-8374
Email: uspdqi@usp.org

Cooperative Agreement # HRN-A-00-00-00017-00
Sponsoring USAID Missions: USAID Bureau for Latin America and the Caribbean
Health Program Element: AMI & SAIDI Program
Grantee: United States Pharmacopeia Drug Quality and Information (USP DQI) Program
Author(s) Name: USP DQI Staff
Language: English and Spanish
Date of Publication: April 3, 2009

This report is made possible by the generous support of the American people through the United States Agency for International Development (USAID), under Cooperative Agreement number HRN-A-00-00-00017-00. The contents are the responsibility of the U. S. Pharmacopeia Drug Quality and Information Program and do not necessarily reflect the views of the United States Government.

About USP DQI

The United States Pharmacopeia Drug Quality and Information (USP DQI) Program, funded by the U.S. Agency for International Development (cooperative agreement HRN-A-00-00-00017-00), provides technical leadership to more than 30 developing countries to strengthen their drug quality assurance programs, ensure the quality of medicines and promote public health.
USP DQI helps build local, national and regional capacity to improve the standards of drug manufacturing and distribution, reduce the impact of infectious diseases, mitigate the effects of the HIV/AIDS epidemic, and advance the appropriate use of medicines. This document does not necessarily represent the views or opinions of USAID. It may be reproduced if credit is given to USP DQI.

Abstract

USP DQI conducted a trip to La Paz, Bolivia in February 16-20, 2009 to visit national partners in the Amazon Malaria Initiative (AMI) and the South American Infectious Disease Initiative (SAIDI).

The trip had four main objectives:

1. Evaluate and provide recommendations to improve Bolivia's Official Medicines Control Laboratory (OMCL), Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos y Toxicologia – Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (CONCAMYT-INLASA), Quality Management System (QMS).
2. Discuss the advances made regarding Quality Assurance/Quality Control (QA/QC) of antimalarial medicines with the National Malaria Control Program (NMCP) and the Pan American Health Organization (PAHO).
3. Review with the Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (UNIMED, Bolivia's Drug Regulatory Authority), CONCAMYT-INLASA, and PAHO-Bolivia the drug quality (DQ) data obtained from three sampling rounds, discuss appropriate corrective actions, and plan subsequent sampling rounds. Additionally, the present stakeholders evaluated the inclusion of UNIMED in NMCP post-marketing surveillance activities.
4. Debrief USAID-Bolivia Mission staff on USP DQI's trip findings and future activities in AMI and SAIDI.

Recommended Citation

Barojas, Adrian. Evaluating CONCAMYT-INLASA's Quality Management System and Meetings with AMI and SAIDI Country Partners; La Paz, Bolivia; February 16- 20, 2009. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the United States Pharmacopeia Drug Quality and Information Program. Rockville, Maryland: United States Pharmacopeia.

Key Words

AMI, SAIDI, Bolivia, Tuberculosis, Antibiotics, Malaria, Quality Assurance, Quality Control, Drug Quality, Minilabs®, PAHO, USP DQI, CONCAMYT, INLASA, WHO, GLP, ISO 17025, Quality Management System

Table of Contents

Acknowledgements 4
Acronyms 5
Background 6
Purpose of Trip 6
Source of Funding 7
Overview of Activities 7
Annex 1: Agenda 18
Annex 2: Meeting Dates, Details, and Participants 19
Annex 3: Additional Meetings 21
Annex 4: CONCAMYT-INLASA Implementation Plan (Spanish) 24
Annex 5: Informe de Viaje de USP DQI (Spanish) 26

ACKNOWLEDGEMENTS

USP DQI would like to express sincere appreciation to the staff at CONCAMYT-INLASA, in particular, Dr. Cecilia Garnica, Director of CONCAMYT-INLASA, whose efforts and logistical help made the trip possible and successful. Additionally, USP DQI would like to thank PAHO-Bolivia, NMCP, and UNIMED for their support in AMI & SAIDI PMS activities.

The author wishes to express his appreciation to the USP DQI administrative staff and editors for their assistance with logistical arrangements and for editing the trip report.

Finally, the author would like to thank the USAID/Bolivia Mission, in particular Dr. Stanley Blanco; the USAID Bureau for Latin America and the Caribbean, in particular Dr. Peg Marshal and Dr. Jamie Chang; and Mr. Anthony Boni, USP DQI's CTO, and Veerle Coignez at USAID Washington for their support and advice.

ACRONYMS

AB	Antibiotic
AC	Aseguramiento de Calidad
ACT	Artemisinin-based Combination Therapy
AMI	Amazon Malaria Initiative
APUA	Alliance for the Prudent Use of Antibiotics
BPL	Buenas Practicas de Laboratorio
CAPA	Corrective Action/Preventive Action
CC	Control de Calidad
CDC	U.S. Centers for Disease Control and Prevention
CONCAMYT	Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos y Toxicología
DCMP	Document Control Management Program
DQ	Drug Quality
DRA	Drug Regulatory Authority
FDC	Fixed Dose Combinations
GC	General Chapter
GLP	Good Laboratory Practices
GMP	Good Manufacturing Practices
GPHF	Global Pharma Health Fund
GPNPCL	Good Practices for National Pharmaceutical Control Laboratories
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IEC	International Electrotechnical Commission
INLASA	Instituto Nacional de Laboratorios de Salud
ISO	International Organization for Standardization
LAC	Latin America and Caribbean
MC	Manual de Calidad
MoH	Ministry of Health
MSH/SPS	Management Sciences for Health/ Strengthening Pharmaceutical Systems
NMCP	National Malaria Control Program
OMCL	Official Medicines Control Laboratory
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Pan-americana de la Salud
PAHO	Pan American Health Organization
PANDRH	Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization
QA	Quality Assurance
QC	Quality Control
QM	Quality Manual
QMS	Quality Management System
QP	Quality Policy
RAVREDA	Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia de los Antimaláricos
RTI	Research Triangle Institute
SAIDI	South American Infectious Disease Initiative
SGC	Sistema de Garantía de la Calidad
SOP	Standard Operating Procedure
TA	Technical Assistance
TB	Tuberculosis
UNIMED	Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud
USAID	United States Agency for International Development
USP DQI	United States Pharmacopeia Drug Quality and Information program
USP- NF	United States Pharmacopeia – National Formulary
WG	Working Group
WHO	World Health Organization

Background

The Amazon Malaria Initiative (AMI) is a USAID-funded initiative whose primary role is to improve malaria control and decrease national morbidity and mortality in the eight South American countries (Bolivia, Brazil, Colombia, Ecuador, Guyana, Peru, Suriname, and Venezuela) participating in RAVREDA (Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia de los Antimaláricos). AMI is implemented by five international partners: PAHO, the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Management Sciences for Health/Strengthening Pharmaceutical Systems (MSH/SPS), Links Media, Research triangle Institute (RTI) and USP DQI. In 2002, USP DQI joined AMI to work on the QA/QC of antimalarials.

The South American Infectious Diseases Initiative (SAIDI), supported by USAID, comprises the following organizations: PAHO, the Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA), CDC, MSH/SPS, Links Media, and USP DQI. SAIDI partners are taking a holistic and multidisciplinary approach to better identify the determinants of antimicrobial resistance in pilot communities in Bolivia, Paraguay, and Peru. USP DQI participates in this effort by focusing its activities on improving QA/QC of antimicrobial medications, specifically antibiotics (AB) and anti-tuberculosis (TB) medication.

Within the context of AMI and SAIDI, USP DQI has collaborated in Bolivia with in-country partners (CONCAMYT-INLASA, PAHO-Bolivia, UNIMED, and NMCP) since 2004. One of USP DQI's primary goals is to ensure Bolivia's QA/QC system has the necessary capacity and equipment to analyze medicines – specifically antimalarials, antibiotics, and anti-tuberculosis medicines – according to international pharmacopeial standards. Specific to the SAIDI program, USP DQI has conducted several laboratory trainings at CONCAMYT-INLASA and has provided equipment to improve the technical capacity of the laboratory. Additionally, with USP DQI coordination, CONCAMYT-INLASA and UNIMED have conducted three rounds of post-marketing surveillance (PMS) of selected AB and anti-TB medicines.

Bolivia's AMI in-country partners (CONCAMYT-INLASA, PAHO-Bolivia, and NMCP) have established antimalarial medicines PMS activities at sentinel sites. With the help of USP DQI, PAHO-Bolivia, CONCAMYT-INLASA, and NMCP have performed three rounds of PMS of antimalarials in selected sentinel sites. Bolivia's NMCP and CONCAMYT-INLASA also participated in the MSH/SPS, PAHO and USP DQI-sponsored workshop on Management of Supply and Quality Assurance Systems for Malaria Medicines in AMI countries delivered in Bogotá, Colombia in May 2008.

Purpose of Trip

Meet with national partners for SAIDI and AMI and address four main objectives:

1. Evaluate and provide recommendations to improve CONCAMYT-INLASA's QMS.
2. Discuss the advances made regarding QA/QC of antimalarials with NMCP and PAHO.
3. Review with UNIMED, CONCAMYT-INLASA, and PAHO-Bolivia DQ data obtained from three sampling rounds, discuss appropriate corrective actions, and plan subsequent sampling rounds. Additionally, the present stakeholders discussed the inclusion of UNIMED in NMCP post-marketing surveillance activities.
4. Debrief USAID-Bolivia staff on the trip findings and future AMI/SAIDI activities.

Source of Funding

This trip was supported with funds from the USAID Bureau for Latin America and the Caribbean for AMI and SAIDI Programs.

Overview of Activities

For relevant sections of this report in Spanish, please refer to ***Annex 4*** (Plan de Implementación de CONCAMYT-INLASA) and ***Annex 5*** (Informe de Viaje).

Objective 1: CONCAMYT – INLASA QMS Evaluation

Participants: CONCAMYT-INLASA & USP DQI (See ***Annex 2*** for the full list of participants)
Date: February 16-20, 2009

USP DQI and CONCAMYT have collaborated on different activities as part of USP-sponsored activities, and CONCAMYT-INLASA has consistently demonstrated adequate ability to perform Quality Control (QC) analyses according to internationally recognized compendial requirements. Additionally, CONCAMYT-INLASA's director and staff continually show willingness to improve the current working conditions and strive for implementing internationally recognized standards of quality. CONCAMYT-INLASA is currently a certified ISO 9001:2000 laboratory, which demonstrates their continual willingness to provide QC results at internationally recognized standard levels. This achievement indicates that the lab has the essential equipment and technical capacity and has implemented an effective and efficient QMS that ensures the data produced by the lab is valid, trustworthy, and compliant with pharmacopeial specifications.

Nonetheless, CONCAMYT-INLASA has continually expressed enthusiasm to implement more stringent standards. Specifically, the lab has shown interest in conforming to two additional internationally recognized standards:

- The World Health Organization (WHO) Good Practices for National Pharmaceutical Control Laboratories (GPNPCL) (Technical Report Series, No. 902, 2002, Annex 3, also referred to as WHO Good Laboratory Practices - GLP), and
- The International Organization for Standardization/ International Electrotechnical Commission (ISO/IEC) 17025:2005 standards.

Attaining working conditions that conform to more stringent standards will increase the validity and trustworthiness of the QC data produced by the laboratory, which would ultimately lead to significant improvements in the quality of services provided by the lab. Conforming with more stringent international standards would not only be beneficial to CONCAMYT-INLASA, but also for Bolivia's Drug Regulatory Authority (DRA), Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (UNIMED) as the QC data produced by the lab would be accepted by international organizations, such as UN agencies.

As a result of the USP DQI trip to Bolivia in 2008 and CONCAMYT-INLASA's desire to implement more stringent standards, a follow-up visit was planned for fiscal year 2009 to evaluate and provide recommendations to improve CONCAMYT-INLASA's QMS and related documentation. This type of assessment will allow CONCAMYT-INLASA to further identify deficiencies within the current QMS, improve the quality of data produced by the laboratory, and ultimately position CONCAMYT-INLASA to apply for more stringent accreditations.

The intent of this visit was to perform a mock assessment (similar to an audit) of the laboratory QMS, utilizing ISO/IEC 17025:2005 standards.

USP DQI used ISO/IEC 17025:2005 standards for several reasons:

- WHO's GPNPCL and ISO/IEC 17025:2005 standards are similar and conforming to one standard will ensure conformance with a large proportion of the other standard. However, ISO/IEC 17025:2005 is viewed by many as more stringent and has a greater recognition in specific international arenas (i.e. International Laboratory Accreditation Cooperation, Inter-American Accreditation Cooperation, Asia Pacific Laboratory Cooperation).
- USP DQI staff has worked in ISO/IEC 17025:2005 accredited laboratories and received training on this particular standard. Therefore, USP DQI staff is better equipped to provide recommendations as related to the ISO/IEC standards.

The mock assessment focused on the following areas:

- Improve understanding of internationally recognized standards, focusing on ISO/IEC 17025:2005)
- QA department structure and QA responsibilities
- Audit Procedures (internal and external)
    - Process Audit
    - Facility Inspection Audit
    - Method Audit
- Key documents, specifically the Quality Manual (QM) and critical SOPs
- Document Control System
- Personnel Training Record
- Laboratory Notebooks
- Equipment Calibration Program
- Instrument/Equipment Records and Logbooks
- Corrective Action and Preventive Action Program

Due to time constraints the following procedures were not reviewed and may need follow-up in the future:

- Most recent audit reports:
    - External audits, especially the most recent visit by a ISO 9001:2000 certification body (Bureau Veritas)
    - Internal audits
- Most recent management review report
- Most recent corrective and preventive actions

Conclusions

USP DQI was pleased with the result of the mock assessment. It is evident that CONCAMYT-INLASA places a high priority on ensuring the quality of their services and has established a functional QMS, with sufficient documentation to ensure that the QC analysis performed in the lab is valid and trustworthy. This is exhibited by their current status as an ISO 9001:2000 certified laboratory. Nonetheless, during USP DQI's documentation review and mock process and facility audits, several deficiencies were identified, particularly in technical requirements of ISO/IEC 17025:2005.

The following are USP DQI's major findings from the mock assessment utilizing ISO/IEC 17025:2005 standards:

ISO/IEC 17025:2005 Clause	Observation	Corrective Action
4.1.5.e & 4.1.5 f	Lack of a formal QA Unit in the organigram. CONCAMYT-INLASA staff is performing QA unit responsibilities via a quality committee; however, there is no formal definition of this committee's hierarchy in the lab.	It is recommended to create an independent QA unit with one staff solely dedicated to implementing a stringent QMS and have the quality committee serve as a complement to the QA unit. Creating an individual QA unit will increase the structure of the QMS and ensure all CONCAMYT-INLASA staff clearly understand the quality committee's role and function in the lab.
4.13.2.1	Use of improper documentation practices. An essential component of ISO/IEC 17025:2005 and WHO-GPNPCL is to ensure tests are documented appropriately to ensure there is sufficient information to repeat the test under conditions as close as possible to the original conditions. CONCAMYT-INLASA staff is not documenting sufficient information to repeat tests according to the original conditions. The lack of documentation is particularly evident in laboratory notebooks, solution preparation notebook, and reagent and solvent log book.	To improve the current documentation procedures, CONCAMYT-INLASA should create various SOPs and update various documents (SOPs, Work Instructions, and Forms). For details regarding the necessary documentation improvements please refer to Annex 4: CONCAMYT-INLASA Implementation Plan
5.4.1	Use of improper methods and procedures. During the mock facility inspection, it was observed that CONCAMYT-INLASA does not have SOPs for every test they are currently performing in the lab. This does not comply with the ISO/IEC 17025:2005 requirement of ensuring that all test methods should be have clear instructions or else the test results could be jeopardized.	To ensure CONCAMYT-INLASA conforms to the standards, the lab needs to have updated SOPs that cover all areas within the scope of the laboratory. Additionally, CONCAMYT-INLASA should ensure that all staff are trained on current SOPs and documentation of all trainings is performed accordingly. For details regarding the necessary improvements please refer to Annex 4: CONCAMYT-INLASA Implementation Plan
5.4.7.1	Lack of effective data review process. An essential component of ISO/IEC 17025:2005 and WHO-PNPCL is to ensure that all data, especially calculations and data transfers, are subject to adequate revision process in a systematic manner. CONCAMYT-INLASA currently utilizes lab notebooks to document all test results and calculations that are then transcribed to the certificate of analysis (CoA) that is emitted to the client. During the mock process audit and documentation review it was observed that	Drafting a lab notebook SOP that includes effective review procedures in a systematic manner should remediate this problem.

	CONCAMYT-INLASA does not have an adequate SOP for reviewing laboratory notebooks and therefore the confidence in the emitted CoAs may be jeopardized.	
4.13.1.2 & 4.13.2.1	Lack of effective record retention processes. An essential component of ISO/IEC 17025:2005 and WHO-GPNPCL is to ensure all records associated with the performed tests are controlled appropriately and are easily accessible. During the mock process audit it was observed that CONCAMYT-INLASA's current record control system is ineffective. Currently, CONCAMYT-INLASA is filing all records for analyst training and instruments (use, maintenance, calibration, etc.) by year. As a result, it is extremely difficult to locate training records from past years. For example, CONCAMYT-INLASA was not able to provide USP DQI with a record of an analyst training for a titration method. CONCAMYT-INLASA indicated that they knew the analyst had been trained in that test; but they did not know in what archive to look for, as they did not know what year the training took place.	The simplest solution is to have the records for staff and instruments training classified individually rather than by year. For example, one folder should be established for each staff member and updated regularly. For details regarding the necessary documentation improvements please refer to Annex 4: CONCAMYT Implementation Plan
5.5.2, 5.5.6, 5.5.7, 5.5.8, 5.5.10, & 5.6.1	Lack of standardized procedures for metrological traceability. An essential component of ISO/IEC 17025:2005 is to ensure all equipment used in producing the final result has adequate metrological traceability. During the mock facility inspection it was evident that CONCAMYT-INLASA does not have an effective equipment maintenance and calibration program and metrology procedures are not standardized in the lab. Currently, CONCAMYT-INLASA conforms to their equipment maintenance and calibration program for some instruments; however, for many instruments the lab does not have a reliable vendor to perform the external maintenance/calibration, and currently is not in compliance for these instruments.	CONCAMYT-INLASA needs to ensure all the equipment is incorporated in the maintenance and calibration program. USP DQI is working with CONCAMYT-INLASA to identify alternative and appropriate mechanisms to ensure all equipment utilized in the laboratory will conform to ISO standards. For details regarding the necessary documentation improvements please refer to Annex 4: CONCAMYT-INLASA Implementation Plan.

To remediate all of the aforementioned nonconformities USP DQI and CONCAMYT-INLASA developed an implementation plan. The implementation plan is comprised of three stages and establishes a clear path towards compliance with WHO's GPNPCL and for submission of CONCAMYT-INLASA's Expression of Interest (EoI) to WHO's Prequalification Program. The jointly developed implementation plan is very ambitious and will require substantial commitment in time and effort from CONCAMYT-INLASA; however, if appropriate resources are dedicated, USP DQI is very confident that CONCAMYT-INLASA is capable of successfully accomplishing the plan by the end of the current fiscal year (September 2009).

As a result of USP DQI's visit and the implementation plan, CONCAMYT-INLASA and USP DQI established the following short and long term goals:

- Implement USP DQI's recommendations to improve CONCAMYT-INLASA's QMS. This three stage implementation plan was developed jointly by USP DQI and CONCAMYT-INLASA
- Submit CONCAMYT-INLASA's EoI to WHO's Prequalification Program by the end of fiscal year 2009 (September 2009).
- Depending on WHO's evaluation of the EoI, prepare for site inspection by WHO's Prequalification Program.
- Undergo site evaluation by WHO's Prequalification Program.
- Depending on WHO's site inspection, prepare and send to WHO corrective actions as necessary.
- If WHO grants CONCAMYT-INLASA prequalification status, then begin to work on implementing the remaining procedures for conformity with ISO/IEC 17025:2005 standards, specifically uncertainty manual.
- Identify an internationally recognized (especially in ILAC & IAAC) accrediting body to assess conformity with ISO/IEC 17025:2005 standards.
- Prepare for ISO/IEC 17025:2005 assessment by internationally recognized accrediting body.
- Undergo ISO/IEC 17025:2005 assessment by internationally recognized accrediting body and implement corrective actions as necessary.

The ultimate goal is for the CONCAMYT-INLASA to become a WHO prequalified QC lab and then subsequently apply for ISO/IEC 17025:2005 accreditation. Obtaining WHO prequalification and/or ISO/IEC 17025:2005 accreditation will provide Bolivia's Ministry of Health, especially UNIMDED, with a QC lab capable of producing trustworthy and valid results, and at the same time, assure that CONCAMYT-INLASA's QMS, administrative, and technical operations are functioning at the highest internationally recognized standard.

For CONCAMYT-INLASA to successfully become a WHO prequalified QC lab, and subsequently ISO/IEC 17025:2005 accredited, it is extremely important to maintain continuous communication with USP DQI for technical assistance (TA) regarding each stage of implementation. Additionally, CONCAMYT-INLASA should use all available resources. Specifically, the Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization (PANDRH) GLP Working Group (WG) and PAHO's Technology in Health and Research/Essential Medicines

(THR/EM) Project can both provide substantial TA. USP DQI, PANDRH GLP-WG, and PAHO's THR/EM Project will coordinate activities to assist CONCAMYT-INLASA as necessary to help CONCAMYT-INLASA obtain the desired accreditations.

Next Steps

- CONCAMYT-INLASA will execute the jointly developed implementation plan.
  - Depending on CONCAMYT-INLASA's progress, USP DQI has tentatively scheduled a follow-up visit for August 2009 to evaluate the lab's readiness to submit an EoI to WHO.
- USP DQI will share CONCAMYT-INLASA's implementation plan with PAHO's THR/EM Project and coordinate activities accordingly.
- CONCAMYT-INLASA will communicate with PAHO's THR/EM Project and USP DQI regarding TA needs as necessary.

Objective 2: – Discuss QA/QC of Antimalarial Medicines with NMCP & PAHO-Bolivia

Participants: NMCP-Bolivia, PAHO-Bolivia, & USP DQI (See ***Annex 2*** for a complete list of participants)
Date: February 17-18, 2009

Meeting Proceedings and Conclusions:

PAHO-Bolivia and NMCP updated USP DQI on the status of antimalarial PMS activities using GPHF Minilabs®. PAHO-Bolivia and NMCP are programming to perform the fourth round of antimalarial PMS activities at sentinel sites during the first two weeks of March 2009. During the discussion it became clear that the sampling and analysis protocol needs to be updated to improve several issues. Of utmost importance is the need to incorporate UNIMED in PMS activities performed within AMI. It is extremely important to clearly communicate and collaborate with UNIMED in all antimalarial QC procedures, including PMS activities, as they have the mandate to implement corrective and preventive actions in case any antimalarials used by the NMCP are found to be of poor quality.

This issue was discussed and UNIMED agreed to collaborate as needed with NMCP antimalarial PMS activities. For complete details of the discussion with UNIMED please refer to the *Objective 3* section of this report (Discuss AMI & SAIDI PMS Activities with UNIMED). All the stakeholders present agreed to the importance of including UNIMED and will collaborate as necessary with UNIMED to ensure proper communication is established.

The antimalarial PMS sampling and analysis protocol will be updated to clarify the roles and responsibilities of UNIMED and the NMCP and PAHO-Bolivia will utilize this protocol for the forth round.

PAHO-Bolivia and NMCP updated USP DQI on the progress made by Bolivia's NMCP to develop a manual of procedures as related to the management of supply and QA/QC systems of antimalarials. This activity is a follow-up to the MSH/SPS, PAHO and USP DQI sponsored workshop delivered in Bogotá, Colombia in May 2008. Due to the dengue outbreak in Bolivia, and the recent change of the Minister of Health, and subsequently the leadership at the NMCP, Bolivia is behind in their commitments made during the Colombia Workshop. However, with the help of MSH/SPS and PAHO-Bolivia, the NMCP has developed a one page flow diagram

outlining the key procedures that need to be performed throughout the lifecycle of a medicine (from selection, procurement, distribution and storage and ultimately use). This flow diagram includes some QC analysis in several sections (procurement and distribution and storage); however, it is not inherently clear as to how, when and who will perform these analyses. To try and clarify the recommended QA/QC best practices, it was suggested to draft a second flow diagram, focusing solely on the necessary QA/QC steps that should be performed throughout the lifecycle of the antimalarials.

All the pertinent stakeholders agreed to this idea and USP DQI will develop the first draft of the QA/QC flow diagram and distribute it to PAHO-Bolivia for their input and then subsequently NMCP and any other pertinent stakeholders. (Note: Subsequent to this trip, USP DQI sent PAHO-Bolivia the first draft of the QA/QC flow diagram)

Additionally, NMCP, PAHO-Bolivia and USP DQI discussed the possibility of extending the utilization of the NMCP's Minilabs® to include other medicines. NMCP has no issues with UNIMED utilizing NMCP's Minilabs® and showed specific interest as related to tuberculosis medicines (TB). Nonetheless, NMCP did have two main reservations.

1) UNIMED must take leadership in sampling and testing medicines that the NMCP does not manage and ensure NMCP human resources are not utilized for activities outside the scope of NMCP activities
2) UNIMED must ensure they replenish consumed materials (reference standards, reagents, supplies, TLC plates, etc.).

This issue was discussed with UNIMED. For complete details of the discussion, please refer to *Objective 3* section of this report (Discuss AMI & SAIDI PMS Activities with UNIMED).

USP DQI reviewed with PAHO-Bolivia the latest version of the standardized database that each respective AMI country should use to report antimalarial PMS activities. PAHO-Bolivia agreed to complete the new database with the results from the first three rounds and utilize this database for reporting the fourth round. (Note: Subsequently, USP DQI harmonized this database template with the one employed in other regions of the world, and the new version of the template will be distributed to the NMCP and all pertinent stakeholders in Bolivia and other AMI countries)

USP DQI and PAHO-Bolivia discussed strategy for disseminating Bolivia's antimalarial PMS results in two primary forums: scientific articles and a web-based database. USP DQI would like to try and collaborate with each respective AMI country representative to prepare a scientific article focusing on the antimalarial PMS activities as a regional approach. PAHO-Bolivia expressed some concern regarding time frame and complexity of writing an article with collaborators from seven different countries and suggested pursuing a collaborative paper with Bolivia's NMCP and USP DQI focusing on the PMS activities in Bolivia. This issue will be discussed with all partners.

Next Steps

- USP DQI will review the sampling and analysis protocol for antimalarial PMS activities using the Minilabs®.

    - Note: Subsequent to this trip, USP DQI sent PAHO-Bolivia their comments and suggestions
- PAHO-Bolivia and NMCP will perform the fourth round of PMS of antimalarials utilizing the updated sampling and analysis protocol.
- All test results and the corresponding database will be shared with UNIMED.
- UNIMED and NMCP will implement the appropriate corrective actions when medicines do not comply with the appropriate quality standards.
- PAHO-Bolivia, NMCP, and USP DQI will collaborate in developing a scientific article regarding the PMS activities of antimalarials in Bolivia.
- USP DQI will discuss an outline of this paper and the appropriate next steps with PAHO-Bolivia during the annual AMI/RAVREDA meeting in March 2009.
- NMCP and PAHO-Bolivia will create a narrative for the Management of Antimalarial Medicines Diagram that was developed with MSH/SPS.
    - The ultimate objective is to have clear guidelines and instructions for each of the activities in the diagram.
- To compliment the Management of Antimalarial Medicines Diagram, a similar document will be created for the QA/QC activities of antimalarials utilized by the NMCP.
    - USP DQI will draft this document utilizing the Management Diagram and Diagrams developed during the Colombia 2008 workshop.
    - Note: Subsequent to this trip, USP DQI sent PAHO-Bolivia the first draft of the QA/QC Diagram of Antimalarials
- PAHO-Bolivia will work with NMCP to finalize the QA/QC Diagram.
    - Subsequently, this document will also contain clear guidelines and instructions for each of the activities in the diagram.

Objective 3: Discuss AMI & SAIDI PMS Activities with UNIMED
Participants: CONCAMYT-INLASA, PAHO-Bolivia, UNIMED, USAID & USP DQI (See ***Annex 2*** for a complete list of participants)
Date: February 19, 2009

Meeting Proceedings and Conclusions:
Related to AMI PMS activities, UNIMED agreed to collaborate with NMCP and PAHO-Bolivia in two main activities:

1) UNIMED indicated their intention to perform the sampling of newly procured antimalarials according to the national legislation. It is very important that UNIMED perform this task as it is their mandate to implement corrective actions when poor quality medicines are identified. If NMCP staff, or other stakeholders other then UNIMED, perform the sampling, this could potentially limit the implementation of the appropriate corrective actions. For this process to be effective and efficient, the communication between UNIMED, NMCP and CONCAMYT-INLASA must be appropriate. All stakeholders agreed to communicate accordingly to ensure the process can be implemented correctly in the most expeditious manner.
2) NMCP and PAHO-Bolivia will send all QC data from analysis at sentinel sites (using the Minilabs®) and the subsequently verified data (by CONCAMYT-INLASA) to UNIMED.

UNIMED will evaluate and incorporate all the results into their database and take the necessary corrective actions when poor quality medicines are identified.

Related to UNIMED's utilization of NMCP Minilabs® the following will be implemented:

1) UNIMED will take the responsibility to incorporate selected antibiotics and tuberculosis medicines in PMS activities in decentralized regions utilizing the NMCP Minilabs®. Training UNIMED staff to utilize and interpret Minilabs® results will be of utmost importance as to ensure NMCP human resources are not used outside of NMCP's scope. CONCAMT-INLASA could be used as a training center for UNIMED staff. Additionally, both USP DQI and UNIMED will ensure that Minilab® consumables are not exhausted and will be available to NMCP staff for their routine PMS activities.

   The following are the proposed steps to expand the use of NMCP's Minilabs® to monitor selected ABs and TB medicines:
   - UNIMED will set-up a meeting with the national TB control program and invite NMCP and PAHO-Bolivia to discuss the lessons learned and sampling and analysis protocol utilized in AMI PMS activities.
   - UNIMED will identify ABs with high use and high risk of counterfeiting to include in the PMS activities.
   - UNIMED should draft a sampling and analysis protocol using the AMI protocol as a reference.
   - USP DQI, within SAIDI, will provide TA for finalizing the protocol and provide the necessary consumables (reference standards, reagents, etc.)

   It will be important for UNIMED and USP DQI to identify a sustainable mechanism to finance PMS activities of selected ABs and TB medicines in decentralized areas. To cover the fees for the AB and TB PMS activities, PAHO-Bolivia proposed charging a small fee to the institution that is responsible for registering medicines in Bolivia. This mechanism provides advantages and disadvantages and needs to be further discussed as do alternative finance mechanisms. Nonetheless, UNIMED and USP DQI will continue to work with all stakeholders to try to implement decentralized PMS activities for selected ABs and TB medicines and identify sustainable approaches as the program progresses.

Related to the discussion of SAIDI PMS activities the following were the main conclusions:

1) Currently, CONCAMYT-INASA and UNIMED have performed three rounds of sampling and analysis of selected ABs and TB medicines (total 99 samples). These medicines have been tested using complete pharmacopeial methods and have shown nonconformities at significant rates (22, 25 and 29% failure rates for rounds 1, 2 and 3 respectively). Not only is the proportion of failures alarming, but repeated failures of various lots of the same product have been identified for several manufacturers.
   - All the present stakeholders agreed that the situation needs to be addressed with more attention, especially for products in which multiple lots had failed.

- UNIMED reviewed some of the corrective actions that have been implemented, including recalling and destruction of lots. However, this information has not been effectively communicated to all of the pertinent stakeholders.
- To remediate this issue, UNIMED will create a document highlighting all of the corrective actions implemented for medicines with failures for all three rounds.
    - This report should have detailed information for all failures. For example if a lot was recalled it is important to include all the pertinent information, such as; names, locations, lot number, number of units, number of facilities, etc.
- USP DQI will review this document and in conjunction with UNIMED and CONCAMYT-INLASA determine the appropriate next steps as related to SAIDI PMS activities.
    - Note: UNIMED committed to sending this report by the end of February and as of the date of this report, USP DQI has not received the report.

2) UNIMED & CONCAMYT agreed to collaborate with USP DQI in developing a scientific article regarding the SAIDI PMS activities in Bolivia.
    - USP DQI will develop a draft in Spanish and distribute to UNIMED and CONCAMYT-INLASA for their input.
    - USP DQI will deliver this draft in summer 2009.
    - USP DQI, UNIMED, and CONCAMYT-INLASA will finalize the article, translate it into English, and identify appropriate journals to publish the article in both languages.

Due to time limitations, several technical topics from the meeting agenda were not discussed and a subsequent meeting was established to discuss them (see February 20, 2009 Meeting in Annex 3- Additional meetings).

Next Steps

AMI:

- UNIMED will perform the sampling of newly procured antimalarials to ensure compliance with national legislations. It is important to reiterate that effective communication between NMCP, PAHO-Bolivia, CONCAMYT-INLASA, and UNIMED is imperative to implement an effective and efficient process.
    - NMCP and PAHO-Bolivia will send UNIMED all QC results from antimalarial PMS activities.
    - UNIMED will implement appropriate corrective actions if any poor quality antimalarials are identified.
    - The NMCP will communicate the QC results and corrective actions to USP DQI

SAIDI:

- UNIMED will incorporate selected ABs and TB medicines in PMS activities in decentralized regions utilizing the NMCP Minilabs®.
- UNIMED will send USP DQI a report detailing all of the corrective actions for the non-conforming medicines from the previous 3 rounds of PMS.
    - Note: UNIMED committed to sending this report by the end of February and as of the date of this report, USP DQI has not received the report.

- UNIMED and CONCAMYT agreed to collaborate with USP DQI in developing a scientific article regarding the activities in Bolivia under SAIDI, especially the PMS data and corrective actions.

Objective 4: Debrief – USAID – Bolivia Staff

Participants: USAID-Bolivia & USP DQI (See Annex 2 for a complete list of participants)
Date: February 19, 2009

Meeting Proceedings and Conclusions:

USP DQI discussed the objectives and main findings of the current trip with USAID-Bolivia staff. Additionally, USP DQI expressed the benefits that CONCAMYT-INLASA would gain from obtaining internationally recognized accreditations and how this in turn would improve UNIMED's capacity to effectively regulate the national pharmaceutical market.

CONCAMYT-INLASA expressed their gratitude to USAID for continually providing financial support that has allowed them to continually improve and work towards implementing internationally recognized standards. CONCAMYT-INLASA addressed some of the most pressing challenges that the lab faces, such as instability in personnel due to lack of permanent staffing positions.

USAID - Bolivia agreed that CONCAMYT-INLASA would benefit from obtaining the aforementioned accreditations and asked USP DQI to provide frequent updates regarding AMI and SAIDI activities. Additionally, USAID - Bolivia staff thanked all of the present stakeholders for their time and consideration for the debriefing meeting.

Next Steps

- USP DQI will communicate any additional findings and provide updates on AMI and SAIDI activities with USAID-Bolivia.

Annex 1

USP DQI TRIP AGENDA

La Paz, Bolivia
February 16 – 20, 2009

Monday, February 16:

- USP DQI Presentation: QMS introduction, USP DQI recommendations and schedule of mock assessment

Tuesday, February 17:

- CONCAMYT-INLASA mock process audit
- PAHO Meeting to discuss QA/QC of antimalarial medicines

Wednesday, February 18:

- NMCP & PAHO meeting to discuss QA/QC of antimalarial medicines
- INLASA meeting to discuss CONCAMYT-INLASA QMS status
- CONCAMYT-INLASA mock facilities inspection audit

Thursday, February 19:

- UNIMED meeting to discuss AMI & SAIDI PMS activities
- USAID debriefing meeting
- Review CONCAMYT-INLASA quality manual
- Develop draft of CONCAMYT-INLASA implementation plan

Friday, February 20:

- UNIMED meeting to discuss QC issues during registration and PMS
- Review senior analyst lab notebook
- USP DQI Presentation: Trip findings, recommendations and next steps
- USP DQI Presentation: Developing a proper lab notebook SOP

Annex 2

List of Participants

La Paz, Bolivia February 16-20, 2009

February 16-20, 2009 – CONCAMYT – INLASA QMS Evaluation

Participant	Institution
Cecilia Garnica López	CONCAMYT-INLASA
Eldy Elizabeth Feraudi Rivera	CONCAMYT-INLASA
Carmen Rosa Hurtado Poveda	CONCAMYT-INLASA
Iris Viviana Melgar Vásquez	CONCAMYT-INLASA
Nelly Maribel Loza Alcalá	CONCAMYT-INLASA
Karina Monroy Duarte	CONCAMYT-INLASA
Patricia Machaca Alcon	CONCAMYT-INLASA
Silvia Quispe Mamani	CONCAMYT-INLASA
Manuel Moscoso Arroyo	CONCAMYT-INLASA
Angel Pedro Laguna Cangre	CONCAMYT-INLASA
Guido Alarcon Choquehuanca	CONCAMYT-INLASA
Juan Carlos Sanga Tuco	CONCAMYT-INLASA
Roberto Ivan Romero Rodriguez	CONCAMYT-INLASA
Alejandro Quispe Ramirez	CONCAMYT-INLASA
Alan Moises Conde Choque	CONCAMYT-INLASA
Tatiana Milenka Valer Araya	CONCAMYT-INLASA
Adrian Barojas	USP DQI

February 17, 2009 – PAHO Meeting to Discuss QA/QC of Antimalarial Medicines

Participant	Institution
Arleta Añez	PAHO – Bolivia
Victoria de Urioste	PAHO – Bolivia
Adrian Barojas	USP DQI

February 18, 2009 – NMCP & PAHO Meeting to Discuss QA/QC of Antimalarial Medicines

Participant	Institution
Eddy Martínez	National Epidemiology Division
Juan Carlos Arraya	NMCP
Magdalena Jimenez	NMCP
Arleta Añez	PAHO – Bolivia
Adrian Barojas	USP DQI

February 18, 2009 – INLASA Meeting to Discuss CONCAMYT QMS Status

Participant	Institution
Cecilia Garnica	CONCAMYT-INLASA
Eldy Elizabeth Feraudi Rivera	CONCAMYT-INLASA
José Rafael Gutiérrez	INLASA
Adrian Barojas	USP DQI

February 19, 2009 – UNIMED Meeting to Discuss AMI & SAIDI PMS Activities

Participant	Institution
Cecilia Garnica	CONCAMYT-INLASA
Arleta Añez	PAHO-Bolivia
Amilcar Rada Rivas	UNIMED
Delia Villaroel Condarco	UNIMED

Sandra Luz Carrasco Seláez	UNIMED
Stanley Blanco	USAID – Bolivia
Adrian Barojas	USP DQI

February 19, 2009 – USAID – Bolivia Debrief Meeting

Participant	Institution
Cecilia Garnica López	CONCAMYT-INLASA
Alicia Dinerstein	USAID – Bolivia
Stanley Blanco	USAID – Bolivia
Adrian Barojas	USP DQI

February 20, 2009 – UNIMED Meeting to Discuss QC Issues During Registration and PMS

Participant	Institution
Cecilia Garnica	CONCAMYT-INLASA
Iris Viviana Melgar Vásquez	CONCAMYT-INLASA
Eldy Elizabeth Feraudi Rivera	CONCAMYT-INLASA
Amilcar Rada Rivas	UNIMED
Sandra Luz Carrasco Seláez	UNIMED
Adrian Barojas	USP DQI

Annex 3

Additional Meetings:

February 18, 2009 – INLASA Meeting to Discuss CONCAMYT-INLASA QMS Status
Participants: CONCAMYT, INLASA, USP DQI (See ***Annex 2*** for a complete list of participants)

The primary objective of this meeting was to discuss with high level administrative staff from INLASA and CONCAMYT the status of the laboratory QMS and USP DQI recommendations.

Meeting Proceedings and Conclusions:
As stated in the discussion of *Objective 1*, generally speaking, USP DQI is very pleased with the performance of CONCAMYT-INLASA and believes the lab has the necessary equipment and capacity to adequately perform QC analysis according to compendial specifications.

Additionally, USP DQI was pleased with many aspects of the current QMS and believes that if appropriate human and financial resources are implemented, CONCAMYT-INLASA will be able to obtain stringent accreditations like WHO-GPNPCL and/or ISO/IEC 17025:2005. However, USP DQI emphasized that without adequate administrative commitment to provide the financial and human resources needed to implement a stringent QMS, CONCAMYT-INLASA may not be able to successfully complete the jointly developed implementation plan (***Annex 4***). As a consequence, CONCAMYT-INLASA may not be able to accomplish its objective of submitting an EoI to WHO's Prequalification Program by the end of fiscal year 2009.

Of utmost concern are tow key issues:

1) Turnover in personnel due to lack of permanent staffing positions.
    - Currently, the lab has 16 analysts of whom only 5 have permanent positions. Many times the staff without permanent positions have to work on three-month contracts that may or may not be renewed. This creates a lot of uncertainty in the personnel and on the lab capabilities to continue to perform efficiently, and needs to be addressed in order for the lab to continue improving.
    - USP DQI asked the director of INLASA to make a commitment to try to improve this situation. Additionally, USP DQI offered assistance to INLASA regarding providing recommendations, presentations, or any other mechanism that may help improve the current staffing issues.
    - INLASA management committed to speaking with the MoH and other stakeholders to try and improve the situation.
2) Appropriate budgeting for annual calibrations and/or maintenance of equipment and purchasing of consumables (reagents, solvents, reference standards, etc.)
    - For CONCAMYT-INLASA to implement WHO–GPNPCL and ISO/IEC 17025:2005, it is essential that they have proper handling procedures for their equipment and consumables.
    - To satisfy these needs it is important to effectively manage INLASA's available financial resources from which CONCAMYT must receive appropriate allocations.

- Without appropriate allocation, CONCAMYT will not be able to successfully accomplish the implementation plan and subsequent goal of attaining ISO/IEC 17025:2005 accreditation.
- INLASA management has to commit to do everything possible to ensure CONCAMYT receives the appropriate level of financial and human resources.

February 20, 2009 - UNIMED Meeting to Discuss QC Issues During Registration and PMS
Participants: CONCAMYT-INLASA, UNIMED & USP DQI (See ***Annex 2*** for a complete list of participants)

The primary objective of this meeting was to discuss and clarify several QC issues during registration and PMS activities.

Meeting Proceedings and Conclusions:

1) Clarification regarding USP-NF implementation dates and consequences for registration and PMS activities:
    - USP DQI clarified that each volume of USP – NF has clearly defined dates of implementation and it is the responsibility of its users to abide by these dates.
        - For example, USP 31 – NF 26 is valid from May 1, 2008 – April 30, 2009. Utilizing USP 31 – NF 26 outside of these dates is not accepted.
        - It is extremely important for both UNIMED and CONCAMYT-INLASA to understand and agree to implement the USP – NF in the same manner to ensure the following:
            - UNIMED is regulating medicines accordingly to compendial specifications as recognized by the national legislation..
            - CONCAMYT-INLASA is using the appropriate method to test received samples as requested by their customer (in this case UNIMED).
        - As a consequence, it is important to understand the date when a product or lot is manufactured and apply the appropriate compendial standard.
        - To ensure clarity between registration and PMS analysis, UNIMED will change the following forms:
            - Request for Registering and QC of Medicines (Solicitud para Registro y Control de Calidad de Medicamentos)
                - ◊ This form will add a line asking for the manufacturer (or institution responsible for registering the product) to clearly indicate the QC method to be used.
                - ◊ If the medicine is manufactured to conform with USP specifications, this will allow UNIMED to compare the manufacture date and the appropriate USP – NF method to utilize.
            - UNIMED Sampling Form (Formulario de Muestreo)
                - ◊ This form serves as UNIMED's service request for CONCAMYT-INLASA
                - ◊ This form will add a line clearly indicating which QC method will be applied for testing at CONCAMYT-INLASA.

- USP DQI is available to help clarify any technical issues related to this topic, or any other questions as to how to interpret the USP – NF.

2) QC of foods and cosmetics:
    - UNIMED and CONCAMYT-INLASA have recently been asked to begin performing QC analysis of food and cosmetics.
    - Currently there is a food QC lab, and CONCAMYT-INLASA should not be asked to perform additional tasks for evaluating the quality of foods. The MoH counts on another lab for this purpose and should work towards improving the working conditions and trustworthiness of the QC data produced at the food lab.
    - Regarding QC of cosmetics, asking CONCAMYT-INLASA to perform additional testing that is outside of its currently defined scope without providing the appropriate human and financial resources as well as equipment and infrastructure will delay the delivery and possibly compromise the quality of their current work.
    - Nonetheless, UNIMED has to begin to perform QC of cosmetics and may not have the ability to wait for the development of an independent cosmetics QC lab. However, UNIMED must carefully evaluate the impact of adding more work to CONCAMYT-INLASA.
    - USP DQI suggested that UNIMED and CONCAMYT-INLASA identify approximately 5-10 key cosmetics to test and perform a cost analysis study of what it would take to develop and sustain the capacity to test these cosmetics at CONCAMYT-INLASA.
        - For this study it is imperative to understand the costs associated with obtaining the proper equipment, reagents, standards, organizational restructuring, and human resources, especially developing adequate technical capacity, to perform QC of the identified cosmetics.
        - Once this study is finalized a pricing scheme can be developed to reflect the actual cost of performing these analyses at CONCAMYT-INLASA.
3) UNIMED requested USP DQI to deliver a one-day course for UNIMED staff on how to effectively utilize and interpret the USP – NF. USP DQI will deliver this course during its next visit to Bolivia, tentatively scheduled for August 2009.

Next Step

- USP DQI will donate a copy of the Food Chemicals Codex to the Food QC lab
    - The Food Chemicals Codex is a compendium published by USP of internationally recognized standards for purity and identity of food ingredients.

Annex 4

CONCAMYT-INLASA Plan de Implementación:

Plan de Implementación para Enviar Expresión de Interés al Programa de Precalificación de la OMS

Etapa	Acción	Fecha de Implementación
1	Estructurar Unidad de Aseguramiento de la Calidad (AC) en organigrama: • Crear una unidad de AC independiente que reporta directamente al jefe del laboratorio. • Dedicar un persona solamente con la responsabilidad exclusiva de implementar el Sistema de Gestión de Calidad (SGC). Esta persona debe contar con el apoyo de la jefatura para implementar cambios necesarios. • Incorporar el Comité de Calidad como un componente de la Unidad de AC.	Mar – May 09

	Actualizar el Manual de Calidad:
	• Corregir MC tomando en cuenta los cambios de 9001 de la versión del 2000 a la versión del 2008
	• Basado en la tabla de referencia de 9001 a 17025 mover las secciones del MC actual al nuevo MC basado en el índice de 17025.
	  o Identificar las secciones del MC que faltan basadas en 17025
	  o Dejen incertidumbre vació con un (5.4.6) texto genérico que se desarrollara en el futuro cuando hay recursos humanos con capacitación adecuada.
	  o Agregar en Sección Referencias Normativas conforme con normas OMS y 17025
	• Agregar al nuevo MC una sección 6 – Seguridad, basada en las normas de BPL – OMS	

	Elaborar POEs: • Cuaderno de Trabajo • Titulación Manual • Documentación de Recursos Humanos (formación profesional y función en laboratorio y capacitación interna/externa) (Actualmente documentada por año y muy dispersa; juntarlo y hacerlo individualmente por analista) • Documentación de Ingreso y Vida de Equipamiento (Actualmente documentada por año y muy dispersa; juntarlo y hacerlo individualmente por equipo)	

	Actualizar documentación (POEs, Instructivos y Registros): • Recepción, Almacenamiento y Manejo de la Muestra (PR-GS-001) • Control de los Documentos (PR-GC-002) • Calibración de Equipos, Patrones e Instrumentos (PR-GL-003) • Control de equipo e infrastructura (PR-GL-007) • Verificación de las Balanzas Analíticas (RC-GL-023) (Agregar columna de horario) • Verificación de Espectrofotómetros (RC-GL-028) (Agregar columna de horario) • Calibración del pH Metro (RC-GL-032) (Agregar columna de horario) • Mantenimiento de equipo e infrastructura (PR-GL-008) • Preparacion de Reactivos (PR-GS-011) • Lista de Reactivos (RC-GS-006) • Lista de Soluciones Preparadas (RC-GS-032) • Lista de Substancias Quimicas e Estandares Primarios (RC-GS-011) • Lista de Substancias Quimicas e Estandares Secundarions (RC-GS-012) • Lista Maestra de Documentos Internos (RC-GC-001)	
2	Realizar Auditorias Internas: • Proceso (1 vez por mes) • Recorrido de Instalaciones (1 vez cada dos semanas) • Revisar cuadernos de trabajo (A todos los analistas del laboratorio se debe revisar 1 proyecto una vez al mes) Implementar Acciones Correctivas y Preventivas (ACAP) • Basados en auditorias internas • Acciones detalladas • Plazo de tiempo fijo • Documentar todo el proceso Implementar la Guía de Auto-evaluación del Grupo de Trabajo (GT) de Buenas Practicas de Laboratorio (BPL) de la Red Pan Americana para la Armonización para de la Reglamentación (PARF): • Enviar resultados al GT BPL • Enviar resultados a USP DQI • Incorporar recomendaciones del GT BPL y USP DQI Realizar auditoria de USP DQI para evaluar mejoramientos de Etapas 1 y 2 • Implementar recomendaciones de USP DQI	Jun – Jul
3	Preparar Expresión de Interés (EdI) para enviar al Programa de Precalificación de la OMS • CONCAMYT elaborara los documentos necesarios en español • OPS y USP DQI los revisara • USP DQI se encargara de realizar la traducción • Enviar EdI al Programa de precalificación de la OMS	Aug – Sep

Annex 5

INFORME DE VIAJE DE USP DQI (SPANISH)

La Paz, Bolivia
16 – 20 de Febrero de 2009

Sumario del Informe

USP DQI viajó a La Paz, Bolivia, del 16 al 20 de febrero de 2009, para reunirse con los socios nacionales de la Iniciativa contra la Malaria en la Cuenca Amazónica (AMI) y de la Iniciativa para Enfermedades Infecciosas de América del Sur (SAIDI).

El viaje tuvo cuatro objetivos principales:

1. Evaluar y formular recomendaciones para mejorar el Sistema de Gestión de Calidad (SGC) del Laboratorio Oficial de Control de Medicamentos (LOCM) de Bolivia, el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos y Toxicología - Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (CONCAMYT- INLASA).
2. Analizar y discutir con el Programa Nacional de Control de la Malaria (PNCM) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS)los progresos realizados en los procesos de Aseguramiento de Calidad/Control de Calidad (AC/CC) de medicamentos antimaláricos .
3. Examinar conjuntamente con, la Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (UNIMED, la Agencia Reguladora de Medicamentos de Bolivia), CONCAMYT-INLASA y OPS-Bolivia, los datos de control de calidad obtenidos en las tres rondas de muestreo realizadas, discutir medidas correctivas adecuadas y planear rondas futuras de muestreo. Las partes interesadas presentes analizaron también la inclusión de UNIMED en las actividades de supervisión post-comercialización del PNCM.
4. Informar al personal de la Misión de USAID-Bolivia sobre los hallazgos del viaje de USP DQI y las futuras actividades de AMI y SAIDI en Bolivia.

Listado de Actividades

Objetivo 1: Evaluación del Sistema de Gestión de Calidad (SGC) de CONCAMYT - INLASA

Participantes: CONCAMYT-INLASA y USP DQI (Ver lista completa de participantes en el ***Anexo 2***)
Fecha: 16 – 20 de febrero de 2009

USP DQI y CONCAMYT han colaborado en diversas actividades patrocinadas por USP, y CONCAMYT-INLASA ha demostrado consistentemente su capacidad de llevar a cabo análisis del control de calidad (CC) cumpliendo con requisitos compendiales reconocidos internacionalmente. Además, tanto el director de CONCAMYT-INLASA como su equipo de trabajo demuestran de un modo consistente su compromiso y empeño para mejorar las condiciones de trabajo existentes y para implementar normas de calidad de reconocimiento internacional. Actualmente, CONCAMYT-INLASA es un laboratorio que tiene certificación ISO 9001:2000, lo que evidencia su firme propósito de proveer resultados de CC de acuerdo a normas de reconocimiento internacional. Esto significa que el laboratorio cuenta con los equipos

esenciales y la capacidad técnica, y que ha implementado un SGC efectivo y eficiente, ratificando que los resultados emitidos por el laboratorio son válidos, confiables, y cumplen con las especificaciones compendiales.

No obstante, CONCAMYT-INLASA ha expresado reiteradamente su interés por implementar normas más estrictas. Específicamente el laboratorio desea operar en conformidad con dos normas adicionales reconocidas internacionalmente:

- Las normas de Buenas Prácticas de los Laboratorios Nacionales de Control Farmacéutico (GPNPCL, por sus siglas en inglés, y también referidos como Buenas Prácticas de Laboratorio - BPL de la OMS) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), (Serie de Informes Técnicos, N ° 902, de 2002, Anexo 3), y
- Las norma de la Organización Internacional de Normalización/Comisión Internacional Electrotécnica (ISO/IEC) 17025:2005.

El operar en condiciones de trabajo en conformidad con normas más estrictas aumentará la validez y la confiabilidad de los datos de control de calidad emitidos por el laboratorio, y en última instancia conducirá a mejorar significativamente la calidad de sus servicios. Conformidad con normas internacionales más estrictas favorecerá no sólo a CONCAMYT-INLASA, sino también a la Agencia Reguladora de Medicamentos de Bolivia, (UNIMED), ya que los datos de CC producidos por el laboratorio serían aceptados por organizaciones internacionales, tales como agencias de las Naciones Unidas.

Como resultado del viaje a Bolivia de USP DQI en 2008, y del deseo de CONCAMYT-INLASA de aplicar normas más estrictas, se programó una visita de seguimiento para el año fiscal 2009, a fin de evaluar el SGC de CONCAMYT-INLASA y su correspondiente documentación, con el objetivo de formular recomendaciones para mejorarlos. Este tipo de evaluación permitirá a CONCAMYT-INLASA identificar deficiencias dentro del SGC actual, mejorar la calidad de los datos producidos por el laboratorio y, en última instancia, lo posicionará para solicitar acreditaciones más estrictas.

Uno de los objetivos de la visita efectuada durante este viaje fue realizar una evaluación simulada (similar a una auditoría) del SGC del laboratorio, utilizando las normas ISO/IEC 17025:2005.

USP DQI utilizó las normas ISO/IEC 17025:2005 por varias razones:

- Las normas GPNPCL de la OMS e ISO/IEC 17025:2005 son muy similares, y el cumplimiento con una de ellas garantiza el cumplimiento de gran parte de la otra. Sin embargo, la norma ISO/IEC 17025:2005 es considerada más rigurosa en numerosos ámbitos, y en ciertos foros internacionales tiene mayor reconocimiento (por ejemplo, en International Laboratory Accreditation -ILAC-, Inter-American Accreditation Cooperation – IAAC-, Asia Pacific Laboratory Cooperation - APLAC).
- El personal de USP DQI ha trabajado en laboratorios acreditados en las norma ISO/IEC 17025:2005 y ha sido debidamente capacitado en dichas normas en particular. Debido a esto, el equipo de trabajo de USP DQI está en mejor posición para formular recomendaciones de acuerdo a las normas ISO/IEC.

Durante la visita y mediante la evaluación simulada se hizo hincapié en las siguientes áreas:

- Mejorar la comprensión de las normas reconocidas a nivel internacional, poniendo énfasis en las normas ISO/IEC 17025:2005.
- Estructura y responsabilidades del departamento de Aseguramiento de Calidad (AC)
- Procedimientos de auditoría (internos y externos)
    - Auditoría de procesos
    - Auditoría de inspección de las instalaciones
    - Auditoría de métodos
- Documentos claves, específicamente el Manual de Calidad (MC) y Procedimientos Operativos Estándares (POEs) críticos
- Sistema de Control de Documentos
- Registro de Capacitación del Personal
- Cuadernos de Laboratorio
- Programa de Calibración de Equipos
- Registros de Instrumental y Equipos, y Registros de Operaciones
- Programa de Acciones Correctivas y Preventivas

Debido a limitaciones de tiempo no se pudieron revisar los siguientes procedimientos y es posible que sea necesario un seguimiento futuro:

- Los últimos informes de auditoría:
    - Auditorías externas, en particular la visita más reciente del organismo de la certificación ISO 9001:2000 (Bureau Veritas)
    - Auditorías internas
- El informe de revisión de la gestión administrativa más reciente
- Las acciones correctivas y preventivas más recientes

Conclusiones:

El equipo de trabajo de USP DQI encontró muy satisfactorios los resultados de la evaluación simulada. Es evidente la alta prioridad que tiene para CONCAMYT-INLASA el garantizar la calidad de sus servicios. CONCAMYT-INLASA ha establecido un SGC funcional, con documentación suficiente para asegurar que el análisis de CC realizado en su laboratorio es válido y confiable. Esto está claramente indicado por ser actualmente un laboratorio con certificación ISO 9001:2000. No obstante, durante la revisión de la documentación y las simulaciones de auditorías de procesos y de instalaciones, se identificaron varias deficiencias , en particular a requisitos técnicos de la norma ISO/IEC 17025:2005.

A continuación las principales observaciones de DQI USP de la evaluación simulada utilizando las normas ISO/IEC 17025:2005:

Cláusula de ISO/IEC 17025:2005	Observación	Acción Correctiva
4.1.5.e & 4.1.5 f	Falta de una Unidad de Aseguramiento de Calidad (AC) formal en el organigrama. El personal de CONCAMYT-INLASA está realizando responsabilidades de la unidad de AC a través de una comisión de calidad. Sin embargo, no existe ninguna definición formal de la jerarquía de esta comisión dentro del laboratorio.	Se recomienda la creación de una unidad de AC independiente, con personal dedicado exclusivamente a la implementación de un SGC estricto y hacer que la comisión de calidad sirva como complemento a dicha unidad de AC. La creación de una unidad de AC individual aumentará la estructura del SGC y garantizará que todo el personal de CONCAMYT-INLASA comprenda claramente el rol y la función de la comisión de calidad dentro del laboratorio.
4.13.2.1	Prácticas de documentación mal aplicadas. Un componente esencial de la norma ISO/IEC 17025:2005 y GPNPCL de la OMS es que las pruebas se documenten correctamente, garantizando la existencia de suficiente información para repetir la prueba en condiciones lo más cercanas posibles a las condicion es originales. El personal de CONCAMYT-INLASA no está en este momento documentando suficiente información como para repetir las pruebas de acuerdo a las condiciones originales. La falta de documentación es particularmente evidente en cuadernos de laboratorio, cuadernos de preparación de soluciones, y registros de reactivos y solventes.	Para mejorar los procedimientos actuales de documentación, CONCAMYT-INLASA debe crear varios POEs adicionales y actualizar otros documentos que ya existen (POE, Instrucciones de Trabajo, y Formas). Para obtener más información sobre mejoras de la documentación necesaria, ver Anexo 4: Plan de Implementación de CONCAMYT-INLASA.
5.4.1	Uso inadecuado de métodos y procedimientos. Durante la inspección simulada de las instalaciones, se observó que CONCAMYT-INLASA no tiene POEs para todas las pruebas que en la actualidad se están realizando en el laboratorio. Esto no cumple con los requisitos de la norma ISO/IEC 17025:2005, de asegurar que todos los métodos de análisis tienen instrucciones explícitas y estandarizadas, con el fin de evitar poner en riesgo los resultados.	Para asegurar que CONCAMYT-INLASA cumple con las normas, el laboratorio debe tener POEs actualizados y dichos POEs deben cubrir todas las áreas dentro del ámbito del laboratorio. Además, CONCAMYT-INLASA debe garantizar que todo su personal esté entrenado en los POEs vigentes y que haya documentación de dichas capacitaciones. Para obtener más información con respecto a las mejoras necesarias, ver el Anexo 4: Plan de Implementación de CONCAMYT-INLASA.
5.4.7.1	Falta de un proceso efectivo de revisión de los datos. Un componente esencial de las normas ISO/IEC 17025:2005 y de GPNPCL de la OMS es el de	La redacción de un POE que incluya procedimientos eficaces de revisión sistemática remediaría este problema.

	garantizar que todos los datos, especialmente los cálculos y las transferencias de datos, estén sistemáticamente sujetos a un proceso de revisión. Actualmente CONCAMYT-INLASA utiliza cuadernos de laboratorio para documentar todos los resultados de las pruebas y cálculos, que luego se transcriben al Certificado de Análisis (CA), que se entrega al cliente. Durante la simulación de la auditoría de procesos y la revisión de la documentación se observó que CONCAMYT-INLASA no tiene un POE adecuado para la revisión de los cuadernos de laboratorio y, por ello, la confianza en los CA emitidos puede verse comprometida.	
4.13.1.2 & 4.13.2.1	Falta de procesos eficaces para la retención de registros. Un componente esencial de la norma ISO/IEC 17025:2005 y de GPNPCL de la OMS es el garantizar que todos los registros asociados con las pruebas realizadas son controlados de un modo preciso y de fácil acceso. Durante la simulación de la auditoría de procesos se observó que el sistema actual de control de registros de CONCAMYT-INLASA es ineficaz. Actualmente, CONCAMYT-INLASA archiva toda la documentación sobre la capacitación de analistas y del instrumental (uso, mantenimiento, calibración, etc....) cronológicamente por año. Esta situación hace dificultoso localizar antecedentes específicos de capacitación del personal y/o datos del equipo Por ejemplo, CONCAMYT-INLASA no pudo proporcionar a USP DQI la documentación de la capacitación de un analista sobre un método de titulación. CONCAMYT-INLASA aseguró que el analista había sido capacitado en esa prueba, pero no sabía en qué archivo buscar el antecedente, ya que se desconocía el año en que tuvo lugar la capacitación para dicha prueba.	La solución más simple es clasificar la documentación de la capacitación del personal y los datos sobre el instrumental en forma individual y no archivadas cronológicamente por año. Por ejemplo, se debería iniciar una carpeta para cada funcionario y/o equipo y actualizarlas periódicamente. Para más información sobre las mejoras necesarias respecto a la documentación, consultar el anexo 4 - Plan de Implementación de CONCAMYT-INLASA.

5.5.2, 5.5.6, 5.5.7, 5.5.8, 5.5.10, & 5.6.1	Falta de procedimientos estandardizados para la trazabilidad metrológica. Uno de los componentes esenciales de la norma ISO/IEC 17025:2005 es el de asegurar que todo el instrumental utilizado para generar el resultado final tenga trazabilidad metrológica adecuada. Durante la simulación de la inspección de instalaciones se pusó de manifiesto que CONCAMYT-INLASA no cuenta con un programa eficiente para el mantenimiento y calibración del instrumental, y que los procedimientos de metrología no están normalizados en el laboratorio. Actualmente CONCAMYT-INLASA cumple con los requisitos de su programa de calibración y mantenimiento para ciertos instrumentos. Sin embargo, varios otros instrumentos no cumplen con los requisitos de su programa de calibración y mantenimiento. La razón aducida por la falta en la estandarización de los procesos de trazabilidad metrológica es que en Bolivia no hay proveedores locales con la capacidad técnica para realizar calibraciones y mantenimiento rutinarios para ciertos instrumentos.	Es necesario que CONCAMYT-INLASA garantice la incorporación de todo el instrumental en el programa de mantenimiento y calibración. USP DQI está trabajando con CONCAMYT-INLASA en busca de mecanismos apropiados y alternativos, para asegurar que todo el instrumental utilizado en el laboratorio cumpla con las normas ISO/IEC 17025:2005. Para tener más información sobre las mejoras necesarias en cuanto a documentación, ver Anexo 4: Plan de Implementación de CONCAMYT-INLASA.

Para corregir la totalidad de las deficiencias mencionadas, USP DQI y CONCAMYT-INLASA elaboraron un plan de implementación (Anexo 4 – en español). El plan de implementación contiene tres etapas y establece una vía directa conducente al cumplimiento del GPNPCL de la OMS y para la eventual presentación de la Expresión de Interés de CONCAMYT-INLASA al Programa de Precalificación de la OMS. El plan de implementación elaborado conjuntamente es muy ambicioso, y requerirá un compromiso substancial en tiempo y esfuerzo por parte de CONCAMYT-INLASA. Sin embargo, si se le dedican los recursos adecuados, USP DQI considera que CONCAMYT-INLASA podría cumplir satisfactoriamente con el plan establecido hacia finales del presente año fiscal (septiembre de 2009).

Como resultado de la visita y del plan de implementación, CONCAMYT-INLASA y USP DQI conjuntamente establecieron los siguientes objetivos a corto y a largo plazo:

- Implementar las recomendaciones de USP DQI para mejorar el SGC de CONCAMYT-INLASA. Este plan de implementación en tres etapas fue desarrollado conjuntamente por USP DQI y CONCAMYT-INLASA.
- Enviar la presentación de Expresión de Interés de CONCAMYT-INLASA al Programa de Precalificación de la OMS antes de finalizar el año fiscal 2009 (septiembre de 2009).
- Dependiendo del resultado de la evaluación de la Expresión de Interés presentada ante la OMS, prepararse para la inspección *in situ* realizada por el Programa de Precalificación de la OMS.
- Someterse a la evaluación del sitio por parte del Programa de Precalificación de la OMS.
- Dependiendo de los resultados de la evaluación de la OMS, preparar y enviar a la OMS las medidas correctivas, si fuesen necesarias.
- Si la OMS confiere la precalificación a CONCAMYT-INLASA, comenzar a trabajar en la ejecución de los procedimientos restantes para alcanzar conformidad con la norma ISO/IEC 17025:2005, específicamente en cuanto al manual de incertidumbre.
- Identificar un órgano de acreditación reconocido internacionalmente, especialmente en ILAC e IACC, para evaluar la conformidad con la norma ISO/IEC 17025:2005.
- Prepararse para la evaluación de ISO/IEC 17025:2005 por parte de un organismo de acreditación de reconocimiento internacional.
- Someterse a la evaluación de ISO/IEC 17025:2005 por un organismo de acreditación reconocido internacionalmente y aplicar las medidas correctivas, si fueran necesarias.

El objetivo final es que CONCAMYT-INLASA sea un laboratorio de CC precalificado por la OMS, y posteriormente solicitar la acreditación ISO/IEC 17025:2005. El obtener la precalificación de la OMS, y/o la acreditación de ISO/IEC 17025:2005 establecerá inequívocamente al CONCAMYT-INLAS como un laboratorio capaz de proporcionar al Ministerio de Salud de Bolivia , especialmente a UNIMED, resultados confiables y válidos, y al mismo tiempo, asegurara que su SGC, y las operaciones técnicas y administrativas del mismo funcionan al máximo nivel reconocido internacionalmente.

Para facilitar que CONCAMYT-INLASA se convierta en un laboratorio de CC precalificado por la OMS, y posteriormente acreditado en ISO/ IEC 17025:2005, es sumamente importante que se mantenga la comunicación permanente con USP DQI, a fin de obtener la asistencia técnica (AT) necesaria en relación a cada etapa del plan de implementación. Además, CONCAMYT-INLASA debe utilizar todos los recursos adicionales disponibles. Específicamente, el Grupo de Trabajo (GT) de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) y el Proyecto de Medicinas Esenciales y de Tecnología en Salud e Investigación (THR/EM por sus siglas en inglés) de la OPS pueden proporcionar valiosa asistencia técnica. USP DQI, el GT de BPL de la Red PARF, y el THR/EM de la OPS coordinarán actividades para ayudar a CONCAMYT-INLASA, según sus necesidades, a conseguir las acreditaciones a las que aspira.

Próximos pasos

- CONCAMYT-INLASA pondrá en marcha el plan de implementación.
    - Dependiendo del progreso de CONCAMYT-INLASA, USP DQI ha programado tentativamente una visita de seguimiento para el mes de agosto de 2009, a fin de

evaluar si el laboratorio está en condiciones de presentar la Expresión de Interés para participar en el Programa de Precalificación de la OMS.

- USP DQI enviara el plan de implementación de CONCAMYT- INLASA al proyecto THR/EM de la OPS el y coordinará las actividades según corresponda.
- CONCAMYT-INLASA se comunicará con el proyecto THR/EM de la OPS y la USP DQI con respecto a asistencia técnica según sus necesidades.

Objetivo 2: - Discusión sobre AC/CC de Medicamentos Antimaláricos con el Programa Nacional de Control de Malaria (PNCM) y con OPS-Bolivia

Participantes: PNCM-Bolivia, OPS-Bolivia, y USP DQI (Ver lista completa de participantes en el ***Anexo 2***)

Fecha: 17 al 18 de febrero de 2009

Acta de la Reunión y Conclusiones:

OPS-Bolivia y el PNCM informaron a USP DQI sobre la situación de las actividades de vigilancia de medicamentos antimaláricos en las que se utilizan Minilabs ® del Global Pharma Health Fund (GPHF, por sus siglas en inglés). OPS-Bolivia y el PNCM están programando llevar a cabo la cuarta ronda de vigilancia de medicamentos antimaláricos en los sitios centinela durante las dos primeras semanas de marzo de 2009. Durante la discusión quedó claro que el protocolo de muestreo y análisis debe ser actualizado a fin de mejorar varios aspectos. De suma importancia es la necesidad de incorporar a UNIMED a las actividades de vigilancia de medicamentos antimaláricos que se realizan el el contexto de AMI. Es muy importante establecer una comunicación efectiva y colaborar con UNIMED en todos los procedimientos de CC de medicamentos antimaláricos ya que es UNIMED quien tiene el mandato para implementar las acciones correctivas y preventivas en el caso de que medicamentos antimalárico utilizado por el PNCM resultaran ser de mala calidad.

Este tema se discutió con UNIMED y todos los socios acordaron en colaborar en la medida en que fuese necesario en las actividades de vigilancia de medicamentos antimaláricos que realiza el PNCM. Ver detalles completos de la reunión con UNIMED en la sección *Objetivo 3* de este informe (Discusiones con UNIMED sobre las actividades de vigilancia de medicamentos de AMI y SAIDI). Todos las partes interesadas presentes coincidieron en la importancia de incluir a UNIMED, y en prestar su colaboración cuando sea necesario para garantizar que se establezca una buena comunicación entre ellos.

El protocolo de análisis y muestreo de vigilancia de medicamentos antimaláricos será actualizado para aclarar el rol y las responsabilidades de UNIMED. PNCM y OPS-Bolivia utilizarán este protocolo para la cuarta ronda.

OPS-Bolivia y el PNCM informaron a USP DQI sobre los progresos más recientes alcanzados por el PNCM de Bolivia en la elaboración de un manual de procedimientos para gestión de sistemas de suministro y AC/CC de medicamentos antimaláricos . Esta actividad es en seguimiento del taller patrocinado por MSH/SPS, OPS y USP DQI que se llevó a cabo en Bogotá, Colombia, en mayo de 2008. Debido al brote de dengue en Bolivia y al reciente cambio del Ministro de Salud y, posteriormente, al cambio de liderazgo del PNCM, Bolivia se encuentra retrasada en los compromisos contraídos durante el Taller de Colombia. Sin embargo, con

ayúdale apoyo de MSH/SPS y OPS-Bolivia, el PNCM ha desarrollado un diagrama de flujo de una página, donde se indican los procedimientos principales a realizar durante el ciclo de vida de un medicamento (desde la selección, pasando por adquisición, distribución y almacenamiento, hasta el uso en última instancia). Este diagrama de flujo incluye etapas de análisis para CC en varias secciones (adquisición y distribución y almacenamiento); sin embargo, no está claro cómo, cuándo y quiénes deberían llevar a cabo estos análisis. Para tratar de incluir las mejores prácticas de AC/CC, se sugirió la elaboración de un segundo diagrama de flujo, enfocándose sólo en los pasos de AC/CC que deberían adoptarse a lo largo del ciclo de vida de los medicamentos antimaláricos .

Todas las partes interesadas estuvieron de acuerdo con esta idea, quedando en manos de USP DQI la redacción del primer borrador del diagrama de flujo de AC/CC, el que se enviará a OPS-Bolivia para revisión y posteriormente será remitido al PNCM y a cualquier otra parte interesada pertinente. (Nota: Después de este viaje, USP DQI envió a OPS-Bolivia el primer borrador de diagrama de flujo AC/CC)

Asimismo, el PNCM, OPS-Bolivia y DQI USP discutieron la posibilidad de extender el uso de los Minilabs ® del PNCM para incluir análisis de medicamentos utilizados en otras indicaciones terapéuticos. El PNCM no objetó el uso de los Minilabs ® del PNCM por UNIMED, y mostró marcado interés con respecto a medicamentos para el tratamiento de TB. Sin embargo, el PNCM indicó dos consideraciones que deben tomarse en cuenta:

1) UNIMED debe asumir el liderazgo en el muestreo y análisis de aquellos medicamentos que el PNCM no maneja, y debe asegurar que los recursos humanos del PNMC no se destinen a actividades ajenas al ámbito propio de sus actividades en malaria.
2) UNIMED debe asegurar la reposición de los insumos que utilice (sustancias de referencia, reactivos, materiales varios, placas para TLC, etc ...).

Estos temas se discutieron posteriormente con UNIMED. Los detalles de la discusión con UNIMED están incluidos en la sección del *Objetivo 3* de este informe (Discusiones con UNIMED sobre las Actividades de vigilancia de medicamentos antimaláricos de AMI y SAIDI).

USP DQI revisó con OPS-Bolivia la versión más reciente del formulario estandarizado que los países de AMI deben utilizar para ingresar los datos de control de calidad de antimaláricos utilizando los Minliabs®. OPS-Bolivia accedió a completar la nueva base de datos con los resultados de las tres primeras rondas, y emplear esta base de datos para la presentación de informes de la cuarta ronda. (Nota: Posteriormente a este viaje, USP DQI armonizó este formulario estandarizado con el formulario utilizado en otras regiones del mundo, y la nueva versión será distribuida al PNCM y todas las partes interesadas de Bolivia y otros países de AMI)

USP DQI y OPS-Bolivia discutieron la estrategia para la difusión de los resultados de vigilancia de medicamentos antimaláricos en Bolivia, utilizando los Minliabs®, en dos foros diferentes: a través de artículos científicos y por medio de una base de datos basada en la Web. USP DQI quisiera colaborar con cada uno de los representantes de los países de AMI para preparar un artículo científico, con un enfoque regional, basado en los resultados de las actividades de vigilancia de medicamentos antimaláricos . OPS-Bolivia expresó cierta preocupación con respecto al enfoque regional dado que escribir un artículo en colaboración con siete diferentes

países podría resultar muy complejo y llevar demasiado tiempo. OPS-Bolivia sugirió la posibilidad de elaborar en colaboración con el PNCM de Bolivia y USP DQI un artículo científico centrado en los resultados de las actividades de vigilancia de medicamentos antimaláricos en Bolivia. El debate de esta cuestión continuará con la participación de todos los miembros involucrados para llegar a una pronta decisión.

Próximos pasos

- USP DQI revisará el protocolo de muestreo y análisis de las actividades del vigilancia de medicamentos antimaláricos utilizando los Minilabs®.
    - Nota: Después de este viaje, la USP DQI envió a OPS-Bolivia sus comentarios y sugerencias.
- OPS-Bolivia y el PNCM realizarán la cuarta ronda de vigilancia de medicamentos antimaláricos utilizando la versión actualizada del protocolo de muestreo y análisis.
- Todos los resultados de los análisis de CC de medicamentos antimaláricos y la correspondiente base de datos serán compartidas con UNIMED.
- UNIMED y el PNCM implementarán las medidas correctivas adecuadas cuando los medicamentos no cumplan con los estándares de calidad respectivos.
- OPS-Bolivia, PNCM y USP DQI colaborarán en la elaboración de un artículo científico en relación con las actividades de vigilancia de medicamentos antimaláricos en Bolivia.
- USP DQI y OPS-Bolivia discutirán un borrador de este articulo y desarrollaran los próximos pasos durante la reunión de AMI/ RAVREDA en marzo de 2009.
- PNCM y OPS-Bolivia crearán una narrativa para el Diagrama de Suministro de Medicamentos Antimaláricos que ha sido elaborado con MSH/SPS.
    - El objetivo final es disponer de directrices e instrucciones claras para cada una de las actividades incluidas en el diagrama.
- Para complementar el Diagrama de Subministro de Medicamentos Antimaláricos, se creará un documento similar para las actividades de AC/CC de los medicamentos antimaláricos utilizados por el PNCM.
    - USP DQI escribirá un primer borrador utilizando el Diagrama de Suministro y los Diagramas desarrollados durante el taller realizado en Colombia 2008.
    - Nota: Después de este viaje, USP DQI envió a OPS-Bolivia el primer borrador de un Diagrama de AC/CC para Medicamentos Antimaláricos.
- OPS-Bolivia trabajará con el PNCM para finalizar el Diagrama de AC/CC.
    - A posteriori, este documento también contendrá instrucciones y directrices claras para cada una de las actividades contenidas en el diagrama.

Objetivo 3: Discusiones con UNIMED sobre las Actividades de Vigilancia de Medicamentos de AMI y SAIDI

Participantes: CONCAMYT-INLASA, OPS-Bolivia, UNIMED, USAID y USP DQI (Ver lista completa de participantes en el ***Anexo 2***)
Fecha: 19 de febrero de 2009

Acta de la Reunión y Conclusiones:

Con respecto a las actividades de vigilancia de medicamentos antimaláricos en AMI, UNIMED acordó en colaborar con el PNCM y OPS-Bolivia en dos actividades principales:

1) UNIMED expresó la intención de realizar el muestreo de los antimaláricos recientemente adquiridos de acuerdo a la legislación nacional. Es muy importante que sea UNIMED quien realice esta tarea, porque está dentro de su mandato el implementar medidas correctivas cuando se identifican medicamentos de mala calidad. Si el muestreo fuera realizado por personal ajeno a UNIMED, ya sea el PNCM u otra institución, la implementación de acciones correctivas podría verse comprometida, dado que realizar el muestreo fuera del marco de la legislación nacional podría considerarse no válido. Para que este proceso sea eficiente es necesario establecer una comunicación efectiva entre UNIMED, el PNCM y CONCAMYT-INLASA. Todas las partes interesadas convinieron en establecer la comunicación requerida para garantizar la correcta implementación del proceso en la forma más expeditiva.
2) El PNCM y OPS-Bolivia enviarán toda la información de los análisis de CC en los sitios centinela (utilizando los Minilabs®) y los correspondientes análisis de verificación (realizados por CONCAMYT-INLASA) a UNIMED. UNIMED hará su evaluación e incorporará en su base de datos todos los resultados de los Minilabs® y de las pruebas de verificación, y aplicará las medidas correctivas necesarias cuando se identifiquen medicamentos de mala calidad.

Con respecto al uso de los Minilabs® del PNCM por parte de UNIMED se implementará el siguiente enfoque:

1) UNIMED asumirá la responsabilidad de incorporar a las actividades de vigilancia en regiones descentralizadas, el análisis de ciertos antibióticos y medicamentos antituberculosos utilizando los Minilabs® del PNCM. La capacitación del personal de UNIMED en la utilización e interpretación de los resultados de los Minilabs® es de suma importancia para garantizar que los recursos humanos del PNCM no se utilicen fuera de su ámbito de responsabilidades. CONCAMT-INLASA se podría utilizar como centro de capacitación para el personal de UNIMED. Además, tanto USP DQI como UNIMED deberán garantizar que los insumos y consumibles de los Minilabs® no se agoten, y que dichas suministros estén disponibles para que el personal del PNCM pueda llevar a cabo las actividades rutinarias de vigilancia de medicamentos antimaláricos.

   A continuación se listan las medidas propuestas para extender el uso de los Minilabs ® del PNCM para el monitoreo de calidad de los antibióticos y antituberculosos seleccionados:
   - Como primer paso, UNIMED organizará una reunión con el programa nacional para el control de la tuberculosis, e invitará al PNCM y a OPS-Bolivia para discutir la experiencia de utilización de los Minilabs ® en las actividades de vigilancia de medicamentos antimaláricos en AMI, así como los protocolos de muestreo y análisis utilizados.
   - UNIMED identificará los antibióticos de mayor uso y con alto riesgo de falsificación para incluirlos en las actividades de vigilancia utilizando Minilabs ®.
   - UNIMED deberá redactar un protocolo de muestreo y análisis utilizando como referencia el protocolo de AMI.

- En el marco de SAIDI, USP DQI proporcionará asistencia técnica para finalizar el protocolo y proveer los artículos de consumo necesarios (estándares de referencia, reactivos, etc.)

Es muy importante que UNIMED y USP DQI traten de implementar un mecanismo sostenible para financiar determinadas actividades de vigilancia para antibióticos y antituberculosos en zonas descentralizadas. Para cubrir los costos asociados con las actividades de vigilancia de antibióticos y antituberculosos OPS-Bolivia propuso cobrar una tarifa baja a propietario del registro del medicamento. Esta propuesta tiene ventajas y desventajas, y es necesario seguir evaluando tanto ésta como otros mecanismos alternativos de financiamiento. Paralelamente, UNIMED y USP DQI continuarán trabajando con todos los partes interesados para implementar en zonas descentralizadas actividades de vigilancia para determinados antibióticos y antituberculosos, y a medida que el programa avance, para encontrar un mecanismo sostenible de mantenimiento para dicho proceso.

Con respecto al tema de las actividades de vigilancia de medicamentos antibióticos y antituberculosos de SAIDI, las conclusiones principales fueron las siguientes:

1) Hasta ahora, CONCAMYT- INLASA y UNIMED han efectuado tres rondas de muestreo y análisis de determinados antibióticos y antituberculosos (con un total de 99 muestras). Estos medicamentos han sido analizados utilizando métodos farmacopeicos completos y han revelado valores altos de medicamentos no-conformes (22%, 25% y 29% en las rondas 1, 2 y 3 respectivamente). No sólo es alarmante el porcentaje de medicamentos no-conformes, sino que en varias instancias y para varios fabricantes, se han identificado fallas en lotes diferentes de los mismos productos.
    - Todas las partes interesadas presentes estuviero de acuerdo en que la situación debe abordarse con extrema diligencia, especialmente para productos con más de un lote no-conforme.
    - UNIMED informó sobre algunas de las medidas correctivas implementadas, las que incluyen el retiro de circulación de los medicamentos y la destrucción de lotes. Sin embargo, esta información no ha sido comunicada de manera apropiada a todas las partes interesadas.
    - Para optimizar la comunicación de dichas medidas, UNIMED elaborará un documento detallando en su totalidad las acciones correctivas implementadas para los medicamentos no-conformes identificados en las tres rondas.
        - Este informe debe tener información pormenorizada de todas los productos no-conformes. Por ejemplo, cuando se retira un lote es importante incluir todos los datos pertinentes, tales como: nombres, sitios, número del lote, número de unidades, número de instalaciones, etc.
    - USP DQI revisará este documento y determinará, conjuntamente con UNIMED y CONCAMYT-INLASA las próximas medidas a adoptar respecto a las actividades de vigilancia de medicamentos de SAIDI.
        - Nota: UNIMED se comprometió a enviar este documento para fines de febrero, pero hasta la fecha de este informe aún no ha sido remitido a USP DQI.

2) UNIMED y CONCAMYT-INLASA convinieron en colaborar con USP DQI en la elaboración de un artículo científico acerca de las resultados de las actividades de vigilancia de antibióticos y antituberculosos realizados en Bolivia en el contexto de SAIDI.
    - USP DQI elaborará un borrador en español y lo entregará a UNIMED y CONCAMYT-INLASA para añadir sus comentarios y contribuciones.
    - USP DQI entregará este borrador durante el verano de 2009.
    - USP DQI, UNIMED y CONCAMYT-INLASA finalizarán el artículo, que será traducido al inglés, y determinarán las revistas científicas para publicarlo en ambos idiomas.

Por falta de tiempo hubo varios temas técnicos de la agenda que no se trataron, y se fijó una reunión posterior para discutirlos (ver Reunión del 20 de febrero de 2009 en sección *Reuniones Adicionales*).

Próximos pasos

AMI:

- UNIMED llevará a cabo el muestreo de los medicamentos antimaláricos recientemente adquiridos para garantizar el cumplimiento con las legislaciones nacionales. Es oportuno reiterar que una comunicación fluida entre el PNCM, OPS-Bolivia, CONCAMYT - INLASA y UNIMED es imprescindible para poner en práctica un proceso efectivo y eficiente.
    - El PNCM y OPS-Bolivia enviarán a UNIMED todos los resultados de CC de las actividades de vigilancia de medicamentos antimaláricos.
    - UNIMED implementara acciones correctivas apropiadas en los casos en que se identifiquen medicamentos antimaláricos de mala calidad.
    - El PNCM comunicará los resultados de CC y medidas correctivas a USP DQI. .

SAIDI:

- UNIMED empezará a utilizar los Minilabs® del PNCM para actividades de vigilancia de antibióticos y antituberculosos seleccionados en regiones descentralizadas.
- UNIMED enviará a USP DQI un informe detallado de todas las acciones correctivas implementadas en base a los medicamentos no-conformes identificados en las 3 rondas de muestreo realizadas durante las actividades de vigilancia en SAIDI.
    - Nota: UNIMED se comprometió a enviar este informe hacia fines del mes de febrero, pero hasta la fecha del presente informe USP DQI no lo ha recibido.
- UNIMED y CONCAMYT convinieron en colaborar con USP DQI en la elaboración de un artículo científico sobre las actividades en Bolivia en el marco de SAIDI, particularmente sobre los datos de vigilancia de antibióticos y antituberculosos y las acciones correctivas implementadas en el caso de medicamentos no-conformes.

Objetivo 4: Información (Debrief)- USAID - Personal de Bolivia:

Participantes: USAID-Bolivia y USP DQI (Ver en ***Anexo 2*** la lista completa de participantes)
Fecha: 19 de febrero de 2009

Acta de la Reunión y Conclusiones:

USP DQI discutió con el personal de USAID-Bolivia los objetivos del viaje y sus principales

conclusiones. USP DQI expresó los beneficios que ganaría CONCAMYT-INLASA si consiguiera acreditaciones de reconocimiento internacional, lo que a su vez mejoraría la capacidad de UNIMED de regular con eficacia el mercado farmacéutico nacional.

El personal de CONCAMYT-INLASA expresó su agradecimiento a USAID por el continuo apoyo financiero provisto, lo que les ha permitido un constante mejoramiento y les ha facilitado trabajar en la implementación de normas internacionalmente reconocidas. CONCAMYT-INLASA identificó algunos de los retos más serios y urgentes que enfrenta el laboratorio, tal como la inestabilidad laboral del personal debido a la falta de posiciones permanentes.

USAID-Bolivia coincidió en que CONCAMYT-INLASA se beneficiarán con la obtención de acreditaciones internacionalmente reconocidas y solicitó que USP DQI continúe proporcionando actualizaciones frecuentes respecto a las actividades de SAIDI y AMI. Además, USAID-Bolivia agradeció a los funcionarios presentes por su tiempo y consideración en participar en la reunión.

Próximos pasos

- USP DQI comunicará a USAID-Bolivia todo nuevo hallazgo y proporcionará noticias actualizadas de AMI y SAID.

Otras Reuniones:

18 de febrero de 2009 – Reunión con INLASA para Discutir el estatus del SGC de CONCAMYT-INLASA

Participantes: CONCAMYT, INLASA, USP DQI (Ver lista completa de participantes en ***Anexo 2***)

El objetivo principal de esta reunión fue dialogar con el personal jerárquico administrativo de INLASA y CONCAMYT sobre la situación del SGC del laboratorio, tema sobre el que USP DQI expuso sus recomendaciones.

Acta de la Reunión y Conclusiones:

Como se indica en la discusión del *Objetivo 1*, en términos generales USP DQI está muy satisfecho con el desempeño de CONCAMYT-INLASA y considera que el laboratorio cuenta con el equipo y la capacidad suficientes para realizar adecuadamente análisis de CC de acuerdo a especificaciones compendiales.

USP DQI también está satisfecho con muchos aspectos del actual SGC y considera que si se dedican los recursos humanos y financieros necesarios, CONCAMYT-INLASA podría obtener acreditaciones estrictas, como la GPNPCL de la OMS y/o ISO/ IEC 17025:2005. Sin embargo, USP DQI enfatizó que sin el compromiso administrativo adecuado de proporcionar los recursos financieros y humanos necesarios para implementar un SGC riguroso, se corre el riesgo de que CONCAMYT-INLASA no logre llevar a cabo con éxito el plan de implementación (***Anexo 4***). Esto sería un impedimento serio para el objetivo de CONCAMYT-INLASA de presentar su Expresión de Interés al Programa de Precalificación de la OMS antes de finalizar el año fiscal de 2009.

Existen dos aspectos fundamentales de extrema importancia:

1) La inestabilidad laboral del personal, debida a la falta de posiciones permanentes.
    - Actualmente el laboratorio cuenta con 16 analistas de los cuales sólo 5 tienen puestos estables. Muchas veces el personal sin cargo efectivo debe trabajar bajo contratos de tres meses, que pueden o no ser renovados. Esto crea una gran incertidumbre en el personal y en la capacidad del laboratorio de trabajar en una manera eficiente. Es sumamente importante remedir este problema para que el laboratorio continúe progresando.
    - USP DQI solicitó al director del INLASA el compromiso de trabajar para mejorar esta situación. Por su parte USP DQI ofreció al INLASA su asistencia en cuanto a formular recomendaciones, dar presentaciones y/o cualquier otro mecanismo que puediera contribuir a solucionar los problemas relacionados con la estabilidad laboral.
    - La administración de INLASA se comprometió a plantear la cuestión ante el Ministerio de Salud y otras partes interesadas para tratar de mejorar la situación.
2) Presupuesto adecuado para calibraciones y/o mantenimiento anual de equipos y adquisición de insumos (reactivos, disolventes, estándares de referencia, etc.)
    - Para que CONCAMYT-INLASA ponga en práctica las normas GPNPCL de la OMS y/o ISO/ IEC 17025:2005, es esencial que implemente procedimientos adecuados para el manejo del instrumental e insumos.
    - Para satisfacer estas necesidades es importante que se administren con eficacia los recursos financieros disponibles del INLASA, ya que las asignaciones presupuestarias para CONCAMYT dependen del INLASA. Además, las asignaciones presupuestarias para CONCAMYT deben ser de un nivel adecuado a sus necesidades.
    - Sin un nivel de asignación adecuado, CONCAMYT no podrá realizar satisfactoriamente el plan de implementación ni lograr posteriormente el objetivo de obtener la acreditación de ISO /IEC 17025:2005.
    - La administración del INLASA debe tomar el compromiso de garantizar que CONCAMYT reciba el nivel apropiado de recursos financieros y humanos.

<u>20 de febrero de 2009 - Reunión con UNIMED para Discutir Problemas referentes a CC durante el Proceso de Registro y de VPC:</u>

Participantes: CONCAMYT-INLASA, UNIMED y USP DQI (Ver lista completa de participantes en el ***Anexo 2***)

El objetivo principal de esta reunión fue discutir y aclarar varios problemas de CC durante el proceso de registro y las actividades de vigilancia de medicamentos.

Acta de la Reunión y Conclusiones:

1) Clarificación sobre las fechas de implementación de USP-NF y las consecuencias respecto a procesos de registro y vigilancia de medicamentos:
    a. USP DQI aclaró que en cada volumen de USP-NF se han fijado claramente las fechas de implementación, y que es la responsabilidad de los usuarios acatar estas fechas.

i. Por ejemplo, la USP31-NF26 es vigente desde el 1 de mayo de 2008 al 30 de abril de 2009. No se debe utilizar la USP31-NF26 fuera de estas fechas, salvo para productos que hubieran sido fabricados dentro de ese período.
ii. Es muy importante que tanto UNIMED como CONCAMYT-INLASA interpreten e implementen correctamente y de la misma manera la USP-NF, a fin de garantizar lo siguiente:
    1. Que UNIMED está regulando los medicamentos de acuerdo a las especificaciones compendiales reconocidas en la legislación nacional, y.
    2. Que CONCAMYT-INLASA está utilizando la metodología adecuada para analizar las muestras de los medicamentos según lo que solicita su cliente (en este caso UNIMED).
iii. En consecuencia, es importante tener en cuenta la fecha de fabricación de un producto o de un lote, y aplicar el estándar farmacopeico vigente durante el período de fabricación.
iv. Para aclarar procesos de registro y vigilancia de medicamentos, UNIMED cambiará las siguientes formas:
    1. Solicitud para el Registro y Control de Calidad de Medicamentos.
        a. En este formulario se agregará una línea pidiendo al fabricante (o al titular del registro del producto) que indique claramente el método que utilizará en sus procesos de control de calidad
        b. Esto le permitirá a UNIMED, si la metodología indicada fuera de la USP, determinar la versión de USP-NF vigente en la fecha de fabricación del lote a analizar, y.
    2. Formulario de Muestreo.
        a. Este formulario sirve como solicitud de servicios para CONCAMYT-INLASA de parte de UNIMED.
        b. En este formulario se agregará una línea que indicará claramente el tipo de método de CC que debe utilizarse para el análisis en CONCAMYT-INLASA.

b. USP DQI está a disposición de cualquier parte interesada para responder preguntas y/o aclarar dudas técnicas relacionadas con éste o cualquier otro tema relacionado con la USP-NF.

2) Control de la calidad de alimentos y cosméticos:
    a. Recientemente se le ha solicitado a UNIMED y a CONCAMYT-INLASA que comiencen a hacer análisis de CC de alimentos y cosméticos.
    b. De hecho existe un laboratorio de CC de alimentos, y no se debería solicitar a CONCAMYT-INLASA que asuma esta nueva responsabilidad y aumente sus obligaciones para evaluar la calidad de alimentos. El Ministerio de Salud cuenta con otro laboratorio para este fin, y debería mejorar las condiciones de trabajo y la confiabilidad de los datos de CC procedentes de ese laboratorio de alimentos.
    c. En cuanto al CC de los cosméticos, si se le solicita a CONCAMYT-INLASA que extienda sus actividades más allá del alcance actual, sin proporcionarle los recursos humanos y financieros apropiados, además de instrumental e

infraestructura, probablemente se vería comprometida la calidad de su trabajo actual y sin dudas redundaría en un retraso en la emisión de resultados.

d. Dado que UNIMED debe comenzar a realizar CC de cosméticos y no puede esperar que se instale un laboratorio de control de calidad independiente para cosméticos, UNIMED debe entender y evaluar cuidadosamente las consecuencias que traerá aparejado el consiguiente aumento de trabajo en CONCAMYT-INLASA.

e. USP DQI sugirió a UNIMED y CONCAMYT-INLASA que identifiquen un número reducido de cosméticos claves para evaluar (aproximadamente 5 a 10) y que hagan un estudio del costo que demandaría instalar y sostener la capacidad de pruebas de esos cosméticos en CONCAMYT-INLASA.

   i. Para este estudio de costo para el CC de los cosméticos identificados, es imprescindible incluir el costo de todo el instrumental vinculado al equipo adecuado, de los reactivos y los estándares, la reestructuración organizativa y los recursos humanos, sin dejar de lado el desarrollo de la capacidad técnica necesaria.

   ii. Una vez finalizado este estudio se estaría en condiciones de determinar un sistema de fijación de precios que refleje el costo real de estos análisis si fueran realizados en CONCAMYT-INLASA.

3) UNIMED solicitó que USP DQI dicte un curso de un día para el personal de UNIMED sobre la interpretación y uso de la USP-NF. USP DQI dictará ese curso durante su próxima visita a Bolivia, la que tentativamente se podría programarse para el mes de agosto de 2009.

Próximos pasos

- USP DQI donará una copia del Food Chemicals Codex al laboratorio de CC de alimentos de Bolivia.
    - El Food Chemicals Codex es un compendio publicado por USP de estándares reconocidos internacionalmente para pureza e identidad de ingredientes alimenticios.