USP DQI: Meetings with AMI and SAIDI Country Partners in Peru, Colombia and Ecuador

May 19-30, 2009

Trip Report

Victor S. Pribluda, Ph.D.
Manager, Latin America Programs

Drug Quality and Information Program
U.S. Pharmacopeia
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 Programs
Grantee: United States Pharmacopeia Drug Quality and Information (DQI) Program
Author(s) Name: DQI Staff
Language: English and Spanish
Date of Publication: September 15, 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 Drug Quality and Information Program, implemented by the U. S. Pharmacopeia, and do not necessarily reflect the views of the United States Government.

About DQI

The Drug Quality and Information (DQI) Program, funded by the U.S. Agency for International Development (cooperative agreement HRN-A-00-00-00017-00) and implemented by the United States Pharmacopeia (USP), 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. 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 DQI and USP.

Abstract

DQI conducted a trip to Peru, Colombia, and Ecuador May 19-30, 2009 to visit national partners in the Amazon Malaria Initiative (AMI), the South American Infectious Disease Initiative (SAIDI), and representatives of the Ministry of Health (MOH).

The following specific objectives were pursued in each respective country:

Peru

1) Meet with the Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID, Peru's MRA) to discuss:
    a. Quality Assurance/Quality Control (QA/QC) in post-marketing surveillance activities
    b. Proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests (Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines)
    c. Pharmacovigilance (PV) of antimalarial medicines in Peru
    d. Progress in development of electronic modules for the Sistema Integrado de Información de DIGEMID (SI DIGEMID, Information Integrated System at DIGEMID)
2) Meet with National Malaria Control Program (NMCP) and other representatives from the Ministerio de Salud (MINSA, Peru's Ministry of Health) to discuss matters related to AMI activities and QC of antimalarial medicines at sentinel sites.
3) Meet with the Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC, Peru's Official Medicine Control Laboratory - OMCL).
    a. Represent USP DQI during the ISO/EIC 17025:2005 accreditation ceremony
    b. Discuss CNCC support for AMI and SAIDI activities
4) Debrief the AMI and SAIDI USAID coordinator on the trip's activities and discuss progress in work plans

Colombia

1) Meet with the NMCP and other stakeholders to discuss:
    a. A study to assess the availability and quality of antimalarial medicines in the private and informal sectors with a prospective consultant
    b. Current and future QC monitoring activities at sentinel sites
2) Meet with Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA, Colombia's MRA and OMCL) and other representatives from the Ministerio de Protección Social (MPS, Colombia's Ministry of Health) to discuss:

    c. QA and QC in post-marketing surveillance activities
    d. Proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests (Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines)
    e. PV of antimalarial medicines in Colombia
3) Meet with the OMCL (INVIMA) to discuss improvements in Quality Management System (QMS)

Ecuador

1) Meet with the Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria (SNEM, Ecuador's NMCP) and the Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez" (INHMT, Ecuador's MRA and OMCL) to discuss:
    a. Advances on development of operational procedures to ensure the quality of malaria medicines throughout entire distribution chain
    b. Current and future QC monitoring activities at sentinel sites
    c. Proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests (Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines)
    d. USP DQI support to OMCL
2) Meet with PAHO, SNEM and Ministerio de Salud Publica representatives (MSP, Ecuador's Ministry of Health) to discuss:
    a. Coordination of future activities
    a. Proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests (Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines)

Recommended Citation

Pribluda, Victor. Meetings with AMI and SAIDI Country Partners in Peru, Colombia and Ecuador. May 19-30, 2009. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the U.S. Pharmacopeia Drug Quality and Information Program. Rockville, Maryland: United States Pharmacopeia.

Key Words

AMI, Antibiotics, CNCC, DIGEMID, Drug Quality, INHMT, INVIMA, ISO 17025, Malaria, Minilabs, PAHO, Quality Assurance, Quality Control, Quality Management System, RAVREDA, SAIDI, SNEM, Tuberculosis, USP DQI

Table of Contents

Acknowledgements 5
Acronyms 6
Background 7
Purpose of Trip 7
Source of Funding 7
Overview of Activities/Reseña de Actividades (English/Español) 8
Next Steps 12
Annex 1: Proceedings of Meetings in Peru (English) - Minutas de Reuniones en Perú (Español) 14
Annex 2: Proceedings of Meetings in Colombia (English) - Minutas de Reuniones en Colombia (Español) 35
Annex 3: Proceedings of Meetings in Ecuador (English) - Minutas de Reuniones en Ecuador (Español) 52
Annex 4: List of Participants at Meetings in Peru – Lista de Participantes en Reuniones en Perú 59
Annex 5: List of Participants at Meetings in Colombia – Lista de Participantes en Reuniones en Colombia 61
Annex 6: List of Participants at Meetings in Ecuador – Lista de Participantes en Reuniones en Ecuador 62
Annex 7: USP DQI Presentation on 'Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines' – Presentación de USP DQI sobre 'Enfoque de Tres Niveles para Control de Calidad' 63

ACKNOWLEDGEMENTS

USP DQI would like to express sincere appreciation to all national and international SAIDI and AMI partners and national stakeholders who participated in and contributed to the success of the meetings during this trip. In particular, the author wants to express his gratitude to Q.F. Elizabeth Carmelino Garcia from DIGEMID-Peru, Dr. José Pablo Escobar from PAHO-Colombia, and Dr. Raúl Veloz, from SNEM-Ecuador, for their help and assistance in coordinating meetings with other national stakeholders in their respective countries.

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.

The author would also like to thank the USAID Bureau for Latin America and the Caribbean, in particular Dr. Peg Marshal and Dr. Jamie Chang; and Mr. Anthony Boni and Veerle Coignez at USAID Washington, D.C., for their support and advice.

ACRONYMS

AB	Antibiotics - Antibióticos
ACT	Artemisinin-based Combination Therapy
ADE	Adverse Drug Events
API	Active Pharmaceutical Ingredients
AINES	Anti-Inflamatorios No Esteroideos
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, USA
CNCC	Centro Nacional de Control de Calidad
COHAN	Cooperativa de Hospitales de Antioquía
DAUM	Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos
DCVS	Dirección de Control y Vigilancia Sanitaria
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DIRESAS	Dirección Regional de Salud (Regional Health Division)
DQI	Drug Quality and Information Program
FDC	Fixed Dose Combinations
FV	Farmacovigilancia
GMP	Good Manufacture Practices
GSP	Good Storage Practices
HIV/AIDS	Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
INS	Instituto Nacional de Salud de Peru
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
INHMT	Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical
MINSA	Ministerio de Salud (Peru's MOH)
MOH	Ministry of Health
MPS	Ministerio de Protección Social (Colombia's MOH)
MRA	Medicines Regulatory Authority
MSH	Management Sciences for Health
MSP	Ministerio de Salud Pública (Ecuador's MOH)
NMCP	National Malaria Control Program
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
PAHO	Pan American Health Organization
PV	Pharmacovigilance
QA	Quality Assurance
QC	Quality Control
QMS	Quality Management System
SI DIGEMID	Sistema Integrado de Información de DIGEMID
SISMED	Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico Quirúrgicos
SNEM	Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria
SOP	Standard Operating Procedure
SP	Sulfadoxine-pyrimethamine
TB	Tuberculosis
TLC	Thin Layer Chromatography
USAID	United States Agency for International Development
USP	United States Pharmacopeia
USP-NF	United States Pharmacopeia National Formulary
WHO	World Health Organization

Background

AMI is a USAID-funded initiative whose primary role is to focus the USAID Latin American and the Caribbean (USAID/LAC) Bureau's financial and technical resources toward improving malaria control and decreasing national morbidity and mortality in seven South American countries (Bolivia, Brazil, Colombia, Ecuador, Guyana, Peru, and Suriname) participating in RAVREDA (Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia de los Antimaláricos). AMI is implemented and coordinated by six international partners: Pan American Health Organization (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 QA/QC of antimalarials. With USP DQI assistance, each participating country developed a process to monitor the quality of antimalarials at peripheral sites with Global Pharma Health Fund (GPHF) Minilabs®. Minilabs® are operational in all countries, most of which have conducted multiple rounds of sampling and analysis.

SAIDI, also 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 take a holistic, multidisciplinary approach to better identify the determinants of antimicrobial resistance in pilot communities in Bolivia, Paraguay, and Peru. USP DQI participates by focusing its activities on improving QA/QC activities related to antimicrobial medications, specifically antibiotics (ABs) and anti-tuberculosis (TB) medications.

To improve QA/QA systems in AMI and SAIDI countries, USP DQI provides technical support to OMCLs, MRAs and NMCPs. USP DQI provides theoretical and hands-on training in analytical tests, sampling methodologies, the use of Minilabs®, and quality data reporting procedures for OMCLs, MRAs and field personnel.

USP DQI efforts are focused to ensure the sustainability of changes introduced to improve QA/QC systems in AMI countries. At the last annual AMI/RAVREDA meeting, USP DQI presented a 'Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines in Resource-Limited Countries' to AMI partners; and was requested to further disseminate this approach to MOHs in AMI countries.

Purpose of Trip

The main objectives of this trip were:

1. Meet with national stakeholders, NMCP, MRA, MOH and/or OMCLs in the three countries to discuss to following QA/QC issues:
    a. Status of Quality Monitoring Activities of malaria medicines at sentinel sites and progress of other AMI and/or SAIDI activities
    b. OMCLs support to AMI and/or SAIDI programs and USP DQI strengthening of labs
    c. Implementation of a Three-level Approach for Quality Control of Medicines
2. Discuss Pharmacovigilance (PV) activities in Colombia and Peru

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

The following are summaries in English and Spanish of the activities performed in each country:

Peru

1) Meet with the Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID, Peru's MRA) to discuss:
    a. QA/QC in post-marketing surveillance activities
    b. Proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests (Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines)
    c. PV of antimalarial medicines in Peru
    d. Progress in development of electronic modules for the Sistema Integrado de Información de DIGEMID (SI DIGEMID, Information Integrated System at DIGEMID)
2) Meet with NMCP and other representatives from the Ministerio de Salud (MINSA, Peru's Ministry of Health) to discuss matters related to AMI activities and QC of antimalarial medicines at sentinel sites.
3) Meet with the Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC, Peru's OMCL).
    a. Represent USP DQI during the ISO/EIC 17025:2005 accreditation ceremony
    b. Discuss CNCC support for AMI and SAIDI activities
4) Debrief AMI and SAIDI USAID coordinator on trip's activities and discuss progress in work plans

Peruvian stakeholders provided USP DQI with a detailed overview of QA/QC issues as they relate to the various stages of the supply chain. The possibility of introducing the three-level approach presented by USP DQI was strongly supported by the various institutions with which the approach was discussed. In the case of Peru, where supply of strategic medicines is coordinated through a centralized system (SISMED), this is particularly important because it could impact not only the malaria program, but also other National Health Strategies. Meetings with DCVS (DIGEMID) and CNCC addressed strengthening the support of CNCC to DIGEMID/DIRESAS within USAID programs and other activities.

Peru is a member of the Uppsala Monitoring Center (UMC), the Coordinator Center of the WHO for PV. However, there has not been any active monitoring of Adverse Drug Events (ADE) of malaria medicines since a study performed in 2003-2004. DAUM (DIGEMID) provided an overview of current activities, and the possibility of developing a collaborative DAUM-USP DQI program to strengthen these activities was discussed.

There are still no reports of post-marketing surveillance of malaria medicines utilizing the Minilab® at sentinel sites in Peru. This issue was extensively discussed with representatives of the corresponding National Health Strategy, and a plan of action was established to implement activities in the coming months.

For a detailed overview in English and Spanish of the specific meeting proceeding listed above, please refer to Annex 1.

Español:
Las partes interesadas peruanas suministraron a USP DQI un resumen detallado de aspectos de CC/AC durante las etapas de la cadena de suministro. La posibilidad de introducir el enfoque de tres niveles presentado por USP DQI fue recibido favorablemente por las distintas instituciones con las que se trató el tema. En el caso de Perú, donde el suministro de medicamentos estratégico es coordinado a través de un sistema centralizado (SISMED) es de particular importancia porque no sólo podría afectar el programa de malaria, pero también a otras Estrategias Nacionales de Salud. Durante las reuniones con la Dirección de Control y Vigilancia Sanitaria (DCVS/DIGEMID) y el Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC) se trató el tema sobre el fortalecimiento del apoyo del CNCC a DIGEMID/DIRESAS dentro de los programas de USAID y otras actividades.

Perú es un país miembro del Centro de Vigilancia de Uppsala (UMC), el Centro Coordinador de la OMS para farmacovigilancia (FV). Sin embargo, desde un estudio realizado en 2003-2004 no ha habido ningún seguimiento activo sobre Eventos Adversos de Fármacos (Adverse Drug Events o ADE, por sus siglas en inglés) de medicamentos antimaláricos. La Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos (DAUM, oficina que depende de DIGEMID) presentó una revisión general sobre sus actividades actuales y se discutió la posibilidad de desarrollar un programa de colaboración DAUM-USP DQI para fortalecer las mismas.

No ha habido aún informes sobre vigilancia de post-comercialización de medicamentos antimaláricos, utilizando el Minilab® en los sitios centinela en Perú. Se discutió ampliamente esta cuestión con los representantes de Estrategia Sanitaria Nacional correspondiente y se estableció un plan de acción para implementar actividades que se llevarán a cabo durante los próximos meses.

Para una versión detallada en Inglés y Español de las varias reuniones llevadas a cabo en Perú, por favor remítase al Anexo 1.

<u>Colombia</u>

1) Meet with the NMCP and other stakeholders to discuss:
    a. A study to assess the availability and quality of antimalarial medicines in the private and informal sectors with a prospective consultant
    b. Current and future QC monitoring activities at sentinel sites
2) Meet with Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA, Colombia's MRA and OMCL) and other representatives from the Ministerio de Protección Social (MPS, Colombia's Ministry of Health) to discuss:
    a. QA/QC in post-marketing surveillance activities
    b. Proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests (Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines)
    c. PV of antimalarial medicines in Colombia
3) Meet with the OMCL (INVIMA) to discuss improvements in Quality Management System

In AMI, the focus of post-marketing surveillance activities at the sentinel sites has been the public sector. However, in Colombia and other AMI countries, there is anecdotal information of the availability and use of malaria medicines in the private and informal sector. In order to obtain evidence-based data on the availability and quality of malaria medicines in these sectors, a study has been planned in Colombia with the 'Cooperativa de Hospitales de Antioquia'

(COHAN). During the visit the study was discussed with COHAN and the NMCP representatives, and key issues regarding the scope and sites of the study were addressed.

Matters related to QC of antimalarials at sentinel sites and QA/QC systems for medicines in general were addressed with representatives of the NMCP and INVIMA. The OMCL from INVIMA provided a thorough overview of its responsibilities and current efforts to improve their QMS. Within the overall context of strengthening QA/QC systems for medicines, USP DQI's presentation of the three-level approach for ensuring quality control of medicines was very well received, and its utilization by other health programs from the MPS was recommended by USP DQI and the other stakeholders attending the meeting (INVIMA, NMCP and PAHO). The use of this approach to strengthen QC capabilities by the National Network of Laboratories will also be considered by the OMCL.

Although not extensively discussed at the meetings, the NMCP provided information on current PV activities within the program, and identified areas of support that USP DQI could provide.

For a detailed overview in English and Spanish of the specific meeting proceeding listed above, please refer to Annex 2.

Español:
La vigilancia de post-comercialización en los sitios centinela en la Iniciativa Amazónica contra la Malaria (AMI) se ha enfocado principalmente en el sector público. Sin embargo, tanto en Colombia como en otros países de dicha iniciativa, hay información anecdótica sobre disponibilidad y uso de medicamentos contra la malaria en los sectores privado e informal. A fin de obtener datos basados en evidencias acerca de la disponibilidad y calidad de los medicamentos antimaláricos en esos sectores, se ha planeado un estudio en Colombia en colaboración con la "Cooperativa de Hospitales de Antioquia (COHAN). Durante la visita, se trató el tema del estudio con los representantes de COHAN y del Programa Nacional de Control de la Malaria (NMCP), y se abordaron cuestiones clave en relación al alcance del estudio y a los sitios donde se llevará a cabo el mismo.

Cuestiones relacionadas con el CC de medicamentos antimaláricos en los sitios centinela y los sistemas de CC/AC de los medicamentos en general, fueron tratadas con los representantes de PNCM e INVIMA. El Laboratorio Oficial para el Control de la Malaria (LOCM) de INVIMA proporcionó una visión detallada de sus responsabilidades y los esfuerzos que se están llevando a cabo para mejorar su Sistema de Gestión de Calidad (SGC). Dentro del contexto general del fortalecimiento de los sistemas de CC/AC de medicamentos, USP DQI presentó el enfoque de tres niveles para asegurar el control de calidad de los medicamentos, que fue muy bien recibido. USP DQI y las otras partes interesadas que asistieron a la reunión (INVIMA, PNCM y OPS) recomendaron su utilización para otros programas de salud del Ministerio de Protección Social (MPS). El LOCM considerará asimismo la posibilidad de utilizar este enfoque para fortalecer las capacidades de CC de la Red Nacional de Laboratorios.

Aunque no se discutió ampliamente en las reuniones, el PNCM proporcionó información sobre las actuales actividades del programa de farmacovigilancia e identificó áreas en las que USP DQI podría proporcionar apoyo.

Para una versión detallada en Inglés y Español de las varias reuniones llevadas a cabo en Colombia, por favor remítase al Anexo 2.

Ecuador

1) Meet with the Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria (SNEM, Ecuador's NMCP) and the Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez" (INHMT, Ecuador's MRA and OMCL) to discuss:
    a. Advances on development of operational procedures to ensure the quality of malaria medicines throughout entire distribution chain
    b. Current and future QC monitoring activities at sentinel sites
    c. Proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests (Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines)
    d. USP DQI support to OMCL
2) Meet with PAHO, SNEM and Ministerio de Salud Publica representatives (MSP, Ecuador's Ministry of Health) to discuss:
    a. Coordination of future activities
    b. Proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests (Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines)

The SNEM provided an overview of QA/QC procedures during the supply chain of malaria medicines. These were discussed within the context of the three-level approach presented by USP DQI, who recommended its inclusion in the 'Manual of Policies for the Management of Malaria Medicines' that is being developed by SNEM. Regarding post-marketing surveillance activities at the sentinel sites, there have not been any reports from Ecuador since 2006 until the current visit, although SNEM updated on recent QC activities with the Minilab®. The INHMT summarized its responsibilities within the program, and during a short visit to the OMCL at the INHMT, serious infrastructure deficiencies in the facilities were identified.

During discussions with PAHO, SNEM and MSP representatives, the benefits of utilizing the three-level approach for other disease programs was recognized by the national stakeholders, who requested more information about the capabilities of the Minilab®. SNEM and USP DQI will coordinate with the MSP the use of existing Minilab® for other programs within the MSP.

For a detailed overview in English and Spanish of the specific meeting proceeding listed above, please refer to Annex 3.

Español:
El Servicio Nacional de Erradicación de Malaria (SNEM) presentó una revisión general sobre los procedimientos de CC/AC dentro de la cadena de suministro de medicamentos contra la malaria. Estos procedimientos se discutieron en el contexto de enfoque de tres niveles presentado por USP DQI, que recomendó su inclusión en el «Manual de Políticas para la Gestión de Medicamento Antimaláricos" que está siendo desarrollado por SNEM. En cuanto a las actividades de vigilancia post-comercialización en los sitios centinela, hasta la fecha de la visita Ecuador no había provisto ningún informe desde el año 2006; no obstante SNEM informó que recientemente hubo actividades de CC llevadas a cabo con el Minilab®. El Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical (INHMT) dio una breve reseña de sus responsabilidades dentro del programa, y durante una breve visita al Laboratorio Oficial de Control de Medicamentos (LOCM) en el INHMT se identificaron serias deficiencias en la

infraestructura de las instalaciones.

Durante las reuniones con los representantes de OPS, SNEM y MSP, las varias partes interesadas nacionales reconocieron los méritos y beneficios de aplicar el enfoque de tres niveles a programas de otras enfermedades, por lo que solicitaron más información respecto a las capacidades del Minilab®. SNEM y USP DQI coordinarán con el MSP la utilización de los Minilab® existentes en Ecuador para otros programas del mencionado ministerio.

Para una versión detallada en Inglés y Español de las varias reuniones llevadas a cabo en Ecuador, por favor remítase al Anexo 3

Next Steps

The following steps are based on information and agreements detailed at the meetings proceedings in Annexes 1, 2 and 3

Peru

- Silvia Alvarez (DIGEMID-DAUM) will send a proposal for PV support (Note: Subsequent to this trip DIGEMID-DAUM sent the proposal and USP DQI is currently evaluating its contents)
- USP DQI will send information to Jeanette Olivos (DIGEMID-DAUM) on Minilab® capabilities
- Yeni Herrera (MINSA, Estrategia Sanitaria Nacional) will send information on programmed activities at sentinel sites in Loreto, San Martin, Tumbes and Piura
- Yeni Herrera (MINSA, Estrategia Sanitaria Nacional) will send USP DQI a request for Minilab® standards
- Yeni Herrera (MINSA, Estrategia Sanitaria Nacional) or Jeanette Olivos (DIGEMID-DAUM) will send Procedures for Supply of Medicines in the National Health Strategies (Estrategia Sanitaria Nacional) for USP DQI to review. USP DQI will focus on QA/QC procedures within the context of the three-level approach.
- USP DQI will discuss with DIGEMID support for a cGMP auditor training
- USP DQI will work with DIGEMID to finalize the protocol for third round of sampling and analysis of selected AB & TB medicines in the Macro Region Oriente.
- USP DQI will send information related to CNCC's request for assistance in identifying a building contractor and/or guidance on specifications, to ensure their future infrastructure expansion is compliant with ISO 17025 standards.(Note: Subsequent to this trip USP DQI sent the required information)

Colombia

- COHAN will send a proposal for a study on accessibility and quality of medicines in the private and informal sector (Note: Subsequent to this trip COHAN submitted the proposal, USP DQI reviewed it, and returned a modified version of the proposal, which is currently being evaluated by COHAN)
- Olga Muñoz will send USP DQI a request for Minilab® standards required in Cali and Medellín
- Jose Pablo Escobar will send a budget for purchasing medicines in the private sector to be analyzed with the Minilab® in Cali

- USP DQI will send information on Minilab® capabilities to the OMCL, for them to evaluate at the national network of laboratories .(Note: Subsequent to this trip USP DQI sent the required information)
- USP DQI will discuss with Ernesto Moreno (Coordinator of the TB program form the MPS) and Marta Idaly Saboya (PAHO/WHO Advisor for TB in Colombia) the use of basic tests with Minilab® for the TB program. This activity will require coordination with the NMCP and can potentially be supported through SAIDI
- Ildefonso Cepeda (MPS) will send USP DQI the updated version of the operational procedures to ensure the quality of malaria medicines (Note: Subsequent to this trip MPS sent the updated procedures and USP DQI is currently evaluating its contents)
- USP DQI will coordinate a teleconference between USP DQI specialist in PV and the appropriate stakeholders in Colombia to discuss and program assistance in support for active PV studies of malaria medicines.
- Pablo Rincón (INVIMA OMCL) will send laboratory audit results and updates on implementation plan for improvement of the QMS at INVIMA
- USP DQI, INVIMA OMCL and INVIMA consultant, Corporación Metrológica de Calidad, Lda (CMC) will coordinate plans for USP DQI assistance through the accreditation process
- USP DQI will send information related to INVIMA request of assistance in identifying a building contractor and/or guidance on specifications, to ensure the infrastructure of their planned laboratory construction is compliant with ISO 17025 standards

Ecuador

- SNEM Director will send "Manual of Policies for the Management of Malaria Medicines Policies" for USP DQI review (Note: Subsequent to this trip SNEM sent the updated manual and USP DQI reviewed it and sent SNEM recommendations regarding QA/QC procedures)
- SNEM will send USP DQI a request for Minilab® standards
- USP DQI will follow up with INHMT to provide support for equipment and supplies necessary to perform QC of antimalarial medicines
- USP DQI will follow-up with MSP for possible support on QA/QC issues for other national health programs (ex: TB)
- USP DQI will send information related to INHMT request of assistance in identifying a building contractor and/or guidance on specifications, to ensure the infrastructure of their planned laboratory construction is compliant with ISO 17025 standards. .(Note: Subsequent to this trip USP DQI sent the required information)

Annex 1

Proceedings of Meetings in Peru

Participants at the various meetings in Peru are listed in Annex 4

Objective 1: Meetings with DIGEMID

Several meetings were scheduled with various stakeholders in DIGEMID to discuss four topics:

1) QA/ QC in post-marketing surveillance activities
2) Proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests (Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines)
3) PV of antimalarial medicines in Peru
4) Progress in development of electronic modules for SI DIGEMID

Topics 1 & 2:
Related to QA/QC in post-marketing surveillance activities and the proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests the following were the highlights from the meeting proceedings

A) During a series of presentations the following are the topics addressed and their main highlights:

1. Jeanette Olivos, from the technical team of the Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos (DAUM, Division of Access and Use of Medicines) gave a presentation on the Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico Quirúrgicos (SISMED, Integrated System for the Supply of Medicines and Health Commodities)
   a) Established in 2002 and operating since 2003
   b) Manages supply of essential medicines under one administrative body
   c) Includes medicines and health commodities provided free of charge through 12 of the National Health Strategies (Estrategias Sanitarias Nacionales; http://www.minsa.gob.pe/portal/03esn/default2.asp)
   d) Ensures reasonable pricing for medicines and a unique price when the same medicines are utilized by different public programs; allows for an efficient use of resources and the use of standardizes procedures for procurement and distribution.
2. Victor Pribluda, USP DQI, presented the 'Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines' (See Annex 7)
   a) Use of basic tests as alternative to full pharmacopeial analysis for initial surveillance of medicine quality.
   b) The presentation highlights
      i. Advantages of the basic test
         a. Financial and human resources
         b. Fast output of results
         c. Complement OMCL activities
         d. Applicable throughout the entire supply chain; etc.
      ii. Limitations of basic tests
         a. Does not assess all critical quality attributes of the medicines

b. Requires validation/confirmatory tests from the OMCL when tests are performed in the field
c. Are not recognized by the legislation to implement corrective actions; etc

iii. To ensure proper utilization, basic tests should be properly managed by all stakeholders involved in its use

3. Dr. Victor Dongo, DIGEMID Executive Director, gave a presentation highlighting the use of Information Technology (IT) for all activities at DIGEMID.
   a) Convenience for registration, which after direct input by the consumer and subsequent evaluation by DIGEMID, can be uploaded automatically to PERUDIS (DIGEMID's registration software)

B) After the presentation the following information was provided on QA/QC issues:

1. MoH manages two categories of medicines; a) Strategic Medicines (directly related to National Health Strategies), and b) Support Medicines. The following describes the QC procedures for each category:
   a) Strategic:
      i. For procurement performed at the central level all medicines in this list are subject to QC analysis. For each specific medicine, 1 out of every 10 procured lots is randomly assessed for QC by the CNCC-INS. A sample of every lot is retained by the manufacturer, in case of need for future QC. If the sampled lot passes, all other lots received from the manufacturer are also distributed. No information was provided when the selected lot is rejected.
      ii. The same procedure applies when procurement is performed through International Agreements (ex: PAHO). However, in this case the manufacturer does not keep a retention sample for future QC.
      iii. There are significant problem in areas with international borders because of smuggling of contraband medicines in the country.
      iv. Only vaccines are subjected to QC of all lots that enter the country.
      v. There are problems at various storage levels due to deficient conditions (mainly for vaccines because of lack/poor refrigeration systems).
      vi. For post-marketing surveillance of strategic medicines, there are no clear directives on whether the National Strategy (central level) or the Dirección Regional de Medicamentos, Insumos y Drogas (regional level) are responsible for sampling the medicines. No information was provided whether the unique body responsible for QC is the CNCC
   b) Support:
      i. If managed by MINSA (central level) the same approach for QC is applied as for strategic medicines
      ii. If managed by the Direcciones Regionales de Salud (DIRESAs, Regional Health Divisions) not every medicine is sent for QC before entering the distribution chain. Only a subset of all the medicines used for support purposes are analyzed for QC.

C) Discussion and Conclusions

1. USP DQI proposed the use of basic tests (with Minilab®) to ensure wider assessment of lots at the central level
2. Dr. Dongo mentioned that:
   a) Basic tests may be more useful in areas with borders, and not to expand the assessment of additional lots during procurement at the central level

   b) Possible use of basic tests (with Minilab®) to support QC at customs and to support DIRESAS for procurement and donations
   c) Utility of basic tests for post-marketing surveillance of the private sector that constitutes roughly 70% of the pharmaceutical market, including both central and regional levels.
3. USP DQI stressed that basic tests utilizing the Minilabs® can not be done in isolation, and requires coordination with the MRA & OMCL.
4. Currently there is a problem with rapid delivery of QC results by CNCC-INS due to excess work load. One possible reason for CNCC's delays in providing DIGEMID with quicker results is related to competing priorities for services provided to private industry.
5. In this context Dr. Dongo expressed the convenience of making Minilabs® and OMCLs part of DIGEMID.
6. USP DQI mentioned that maintaining the Minilab® under DIGEMID may be convenient, but given the excellent technical capacity of CNCC, DIGEMID should find ways to improve the use of their services.
7. USP DQI expressed the need to receive and review the procedures for QA/QC of medicines procured by National Health Strategies. If there are gaps in the current QA/QC procedures it may be relevant to correct the deficiencies and establish clear and detailed standardized operating procedures to ensure the quality of medicines procured by National Health Strategies throughout the entire distribution chain.

<u>Topic 3:</u>
Related to PV the following were the meeting proceedings highlights:

A) Silvia Alvarez, team leader of Pharmacoepidemiology and PV at DAUM, gave a presentation on the current program and activities in Peru, and the following are the main issues addressed during the presentation:
1. National legislation defines the scope and institutions responsible for implementing PV activities. The institutions identified in the national PV legislation involved in these activities are:
   a) DIGEMID
   b) Direcciones de Salud (DISAs, Health Divisions)
   c) DIRESAs
2. Peru is a member of the Uppsala Monitoring Center (UMC- Coordinator Center of the WHO)
3. The Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos (CENAFIM) is the body that collects all information on Adverse Drug Events (ADEs) and is the national partner of UMC. CENAFIM collects the following information:
   a) International and scientific information
      i. When medicines are withdrawn in other countries due to ADEs, Peru also withdraws them from the national market
   b) ADEs from registration information
   c) ADEs from manufacturers, distributors and service providers
4. Peru follows the PV model utilized in Spain
5. Reports of ADEs have steadily increased form 1999 to 2008, based on information provided by:
   a) Health Professionals
   b) Manufacturers
   c) National Health Strategies

6. Related to antimalarial PV studies, Peru has implemented two active PV studies on artemisinin-based combination therapies (ACTs), the WHO recommended first line of treatment for *Plasmodium Falciparum.* These studies, performed in the Peruvian Amazon (Loreto Province), were supported by Proyecto VIGIA during 2003-2004. A study projected in the North Coast was not performed due to seasonal drought.
7. The treatment regimens delivered to patients and the results from these two PV study are:
   a) Iquitos (multiple sites) and Yurimaguas (one site):
      i. Mefloquine 12.5 mg/kg/day Days 2 and 3
      ii. Artesunate 4 mg/kg/day Days 1 to 3
      iii. Prevalence of 14% ADEs in all treatments (1339)
      iv. 25% of ADEs were serious and severe
         a. Several severe cases observed in patients with very low body weight
   b) Iquitos Sur:
      i. Mefloquine 8.3 mg/kg/day Days 1 to 3
      ii. Artesunate 4 mg/kg/day Days 1 to 3
      iii. Treatment with both medicines initiated from day 1
      iv. Prevalence of 85% ADEs in all treatments

B) After the presentation the following information was provided:

1. Peru's PV activities related to other therapeutic treatments:
   a) Active PV studies with other National Health Strategies (ex: TB; HIV/AIDS)
   b) Active PV studies in hospitals performed in 2005 (200 reports in 30 days)
      i. Pediatrics
      ii. Emergency Room
      iii. Internal Medicine
2. ADEs mostly consist of gastrointestinal hemorrhage reports coming from anti-inflammatory medicines and of counterfeits reports for Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs or AINES by their Spanish acronym)
3. Currently, DAUM does not have fully developed guidelines regarding the roles and responsibilities of the pertinent stakeholders involved in PV activities
4. There is capacity at the central level but there is a need to strengthen teams to promote PV in regions
   a. Currently there is some capacity in Lima, Arequipa, Trujillo and Cuterba (sub-region Cajamarca)

C) Discussion and Conclusions

1. DAUM expressed the need to update computerized forms to facilitate reports
2. Dr. Elizabeth Carmelino, Executive Director of Dirección de Control y Vigilancia Sanitaria (DCVS, Division of Sanitary Control and Surveillance) mentioned that in SI DIGEMID there are reports for quality, but not for ADEs in PV activities
   a. Dr. Carmelino proposed to extend SI DIGEMID applications beyond DCVS to include also DAUM activities
3. DAUM does not seek information from manufacturers, despite the fact that cGMPs require ADEs reports
4. DCVS suggested requesting ADEs when performing manufacturer cGMP inspections
   a. DCVS proposed to implement a pilot study with DAUM

b. USP DQI requested from the PV team at DAUM to send a document identifying the main issues that need to be addressed to develop a proposal for PV support

Topic 4:
Related to the progress in the development of electronic modules for SI DIGEMID, the following are the highlights of the information provided by Eng. Alfredo Córdova, team leader of the project and Mr. Wagner Espejo Peña

1. The overall purpose of the development of SI DIGEMID is to provide modules in which all processes within the activities performed by DIGEMID and the DIRESAS could be accessed and completed via an online (internet) forum.
2. As a first stage, DCVS modules are being developed, assessed and validated with processes and information managed by DIGEMID. Upon successful completion the same process will be replicated at the DIRESAs.
3. Modules related to the following processes are being developed:
   a. Regional activities, including technical assistance to the regions
   b. Advertising
   c. Programming of activities under DCVS mandate
   d. Illegal commerce
   e. Sanctions and infringements of regulations
   f. Executive resolutions
   g. Good Manufacturing and Good Storage Practices
4. Final development of the modules is expected by October 2009
5. These modules will be integrated with existing modules for *Registration of pharmaceutical establishments* and *Registration of pharmaceutical products*
6. The possibility/need to extend this tool to integrate PV activities by DAUM was presented to the development team. Coordination with DAUM personnel would be required to define PV objectives.

Objective 2: Meetings with NMCP

The following were the meeting proceedings highlights:

A) QA/QC throughout the supply chain of antimalarial medicines:
1. Following the MSH/SPS, PAHO and USP DQI sponsored workshop delivered in Bogotá in May 2008, the NMCP did not send the manual of procedures related to the management of supply and QA/QC systems of antimalarials.
2. The supply of malaria medicines follow the guidelines and procedures of SISMED, as detailed above in Objective 1 (Meetings with DIGEMID, Topic 1)
3. For malaria medicines, after procurement, samples are distributed from national storage facilities to regional facilities every 3 months and then subsequently to the distribution network and health centers every month:
   a. Currently there are multiple risks for the quality of products to degrade during this process, primarily due to exposure to inadequate environmental conditions.
   b. It is estimated that approximately 1% of regional storage facilities comply with Good Storage Practices (GSP) because of a lack of adequate capacity, equipment and infrastructure.

   c. Most of the storage facilities were not originally designed to store medicines. The majority are rented facilities or modified storage rooms at hospitals and do not comply with the GSP.
4. Several organizations and/or programs provide assistance to improve storage conditions in different sites, amongst them are:
   a. SAIDI in Callao (Lima)
   b. PAMAFRO in Loreto and Amazonas
   c. PRISMA in Cusco
5. Jeanette Olivos reiterated the commitment to send SISMED guidelines for USP DQI review.

B) Minilab® activities at Sentinel Sites

1. Peru's NMCP updated USP DQI on the status of QC of antimalarial medicines utilizing GPHF Minilabs ® at sentinel sites.
   a. Currently, Minilab® activities have only been implemented in one site (Tumbes). However, due to a recent fire at the site the Minilabs ® and the sampled medicines were destroyed and no QC data is available.
      i. The Minilabs® stationed in Tumbes were designated to include sampling sites in Piura
   b. One of the reasons Peru's NMCP has encountered delays in monitoring the quality of antimalarials in sentinel sites is because some reagents utilized for testing medicines are considered controlled substances and require a permit.
   c. The Iquitos sentinel site has obtained the necessary permit from the División Nacional Anti Drogas (DINADRO, National Anti Drug Division) for the use of Minilab ® controlled substances.
      i. This permit covers also activities performed with the Minilabs® in Yurimaguas (also in the province of Loreto)
      ii. Minilabs® stationed at Yurimaguas sentinel site also includes sampling locations in the province of San Martin
2. Minilabs® are managed through the DIRESAS, and at each site there is a person responsible for managing activities related to the use of Minilabs®.
3. Certain regions with endemic malaria are currently not covered by Minilab® activities. The following areas were discussed:
   a. Borders between the provinces of Junin, Cusco and Ayacucho - VRAE region (Valleys of Apurimac and Ene Rivers). This area poses several potential risk factors for the prevalence of poor quality medicines, such as:
      i. Area of known illicit drug trafficing
      ii. Problems of re-infection and dissemination because of migrant populations
   b. Province of Madre de Dios
      i. High local incidence rates but low percentage of total prevalence (disease burden) in the country.
      ii. Similar problems as in the VRAE region due to migrant populations
4. If activities would be extended to these regions the Minilabs® should be located in Ayacucho, at the University of San Cristóbal de Huamanga. To expand the use of Minilabs® in this region the following should be considered:
   a. Need to communicate with DIREASAS in the region and develop chronogram of activities
   b. DIRESA staff would need a training for sampling and use of Minilabs®
   c. DIRESA staff will need strong support form CNCC and/or other reference laboratory
5. The following were USP DQI's recommendations on aspects addressed above:

a. Possible use of other Minilab® for surveillance activities in the provinces of Tumbes and Piura
   i. Yenny Herrera mentioned that this should be addressed through the corresponding DIRESA
b. Not to expand Minilab® activities in any region (Madre de Dios and VRAE) until currently programmed Minilab® activities (Iquitos and Yurimaguas) are successfully implemented and standardized.
   i. Additionally, at the meeting to debrief USAID, Dr. Jaime Chang expressed caution about working in these new regions (Madre de Dios and VRAE) because of difficulty in accessing the areas and possible safety concerns.
c. Expand the use of basic tests utilizing the Minilabs® for other national health strategies
   i. TB (to be coordinated in certain regions with SAIDI activities)
   ii. HIV/AIDS
d. To utilize the latest version of the Minilab ® activities reporting data sheet that USP DQI will share with the NMCP (Note: Subsequent to this trip USP DQI sent the updated version of the reporting data sheet to the NMCP)
e. Need to ensure verification/confirmation tests are performed at CNCC
f. Need to coordinate with DIGEMID data reporting after verification/confirmation tests by CNCC
   i. This is very important because the national regulations clearly state that DIGEMID is the institution responsible for implementing corrective action if poor quality medicines are identified.

Objective 3: Meetings at the CNCC

A) Attend ISO/EIC 17025:2005 accreditation ceremony as USP DQI representative on May 21, 2009

USP DQI provided extensive assistance to CNCC over the years through the AMI and SAIDI program, and supported CNCC throughout the accreditation process. ISO/EIC 17025:2005 Accreditation was conferred to CNCC by ACLASS, an internationally recognized accreditation body, in March 2009. This ceremony, attended by national and international stakeholders, has been extensively covered by AMI's international partner Links Media. Victor Pribluda was interviewed after the ceremony. For more information regarding the accreditation please see http://www.youtube.com/watch?v=g9u_H5GoPi0.

B) Discuss CNCC support for AMI and SAIDI activities
1. Post-marketing surveillance activities in SAIDI – 3rd Round of sampling and analysis of select AB and TB medicines
A. The following are the highlights of the meeting proceedings:
a. Flor Espinoza presented an overview of the 3rd study in which CNCC, DIGEMID (DCVS) and USP DQI will participate
b. The study will be done to support decentralization of post-marketing surveillance of medicines
c. Two macro regions were considered for this study:
   i. Centro, which has high prevalence of counterfeits.
   ii. Oriente, which has the advantage that there is currently a GPHF Minilab® available in the region and the DIRESA and NMCP that manage the Minilab® are willing to

collaborate in this study. Inclusion of basic test analysis utilizing the Minilabs ® could support one of the objectives of the new study. However, it is pertinent to understand the logistical challenges of this region, particularly problems with access to certain geographical areas, and plan accordingly.

d. Proposal to include NSAID due to:
   i. In Peru, it is very common for NSAIDs to be prescribed in conjunction with ABs to alleviate disease symptoms. Alleviation of symptoms leads in numerous cases to lack of AB regimen adherence,
   ii. High consumption of NSAID, due in part to their non-rational use
   iii. High prevalence of counterfeits
   iv. It was suggested getting information on places with high consumption of NSAID and taking in account this when programming of sampling sites
e. Study will include training of pharmacy managers and owners on GSP and compliance with the corresponding current norms. .
   i. Flor Espinoza mentioned that this knowledge will facilitate the sampling procedures
f. The previous study, performed in DISA Callao in Lima, was the first time that post-marketing surveillance of medicines was performed in compliance with national regulations at dispensing sites, rather than at storage and/or distribution sites.

B) The following are the ensuing discussions, suggestions and recommendations related to the 3rd Round of sampling and analysis of select AB and TB medicines

1) Dr. Ruben Tabuchi, CNCC Director, suggested including an objective to support decentralization of OMCL activities, which could include:
   a. Identification of regional laboratories to perform QC for the DIRESAs
   b. Establish agreements with universities and private laboratories
   c. Utilize sampled medicines to assess laboratories' performance
   d. At the meeting to debrief USAID, Dr. Jaime Chang, recommended to perform this evaluation independently, and not as part of the study
2) USP DQI and DIGEMID suggested utilizing Minilabs® for other National Health Strategies (as proposed during the meeting with the NMCP on May 21)
   a. Subset of samples should be sent to Minilabs® operating in the region
   b. Coordinate with CNCC will be performed for comparison of results with basic test and compendial QC analysis
   c. CNCC will need the necessary materials and reference standards to perform basic tests and compendial QC analysis
      i. DIGEMID could cover laboratory material costs
      ii. USP DQI may also be able to assist with the cost of Reference Standards
   d. CNCC personnel will require training on basic tests utilizing the Minilab®. Peru's NMCP has not reported yet any activity utilizing the Minilab®, and since USP DQI can not attest about their proficiency, the following alternatives were mentioned as possible personnel to perform the training:
      i. USP DQI
      ii. Bolivia NMCP, particularly to support south-south collaboration

      Note: A decision was not made during the meeting and USP DQI and DIGEMID are finalizing the protocol for the 3rd round.
3) Dr. Tabuchi asked who should own and manage the Minilabs®
4) USP DQI recommended the following:

a. In the meantime, since this is a tool that enables DIGEMID/DIRESAS to extend and facilitate post-marketing surveillance activities, they should be under ownership/administration of DIGEMID/DIRESAS.
b. At a later stage, if their use is institutionalized as part of the QC activities that CNCC has the mandate to perform, ownership and administration capabilities could be reassessed.
c. CNCC should play a role in the future in Minilab® training of DIGEMID/DIRESA personnel
d. This issue will be further discussed during the AMI OMCL workshop that PAHO and USP DQI are organizing in Lima, Peru, during the week of August 31 – September 3, 2009.

C) CNCC update on QMS and implementation of the analysis of residual solvents

1) CNCC plans to expand the scope of their current ISO/EIC 17025:2005 accreditation, to include the following tests:
   a. Dissolution
   b. Uniformity of Content
   c. Volumetric Analyses
   d. Sterility: Microbial Limit
   e. Specific Gravity
2) Since 2005 CNCC has participated in the following inter-laboratory proficiency testing schemes, which are compliant with ACLASS specifications:
   a. PAHO/USP: External Quality Control Program
   b. EDQM
3) CNCC plans to send Expression of Interest letter to become pre-qualified by WHO on September 2009
4) Dr. Tabuchi requested from USP DQI to provide information related to building expansion plans for the lab, maintaining compliance with ISO/EIC 17025:2005
   a. USP DQI will gather and provide information based on USP laboratories at headquarters and international locations
5) USP DQI requested information on the use of the Headspace apparatus donated by USP DQI in 2008:
   a. There has been progress in studies for the implementation of residual solvents analyses utilizing the headspace apparatus
   b. Copy of progress report provided to USP DQI
   c. CNCC is currently assessing costs/charges that will be billed to clients (including DIGEMID) for performing this analysis

Objective 4: Debrief USAID

USP DQI debriefed Dr. Jaime Chang, USAID coordinator for AMI and SAIDI, on activities performed during the visit and updates related to the AMI and SAIDI work plans.

The following are the main topics discussed and recommendations from Dr. Chang:

A) SAIDI

1) 3rd round of of sampling and analysis of select ABs and TB medicines
   a. Decentralization is justified to support sustainability at the national level

b. Assessment of NSAID is justified as doctors commonly prescribe NSAIDs in conjunction with AB prescriptions

2) Difficulties in implementing work plan activities in Paraguay
   a. Possibility of redirecting funds for TB activities in other countries
      i. Support for the use of basic tests via the Minilabs® managed by the NMCPs in AMI countries in Colombia, Ecuador and/or Peru.
   b. Evaluate possibility of working in Paraguay independently of the Dirección Nacional de Vigilances Sanitaria (DNVS, Paraguay's MRA)
      i. Evaluate quality of medicines utilized in hospitals and/or Social Security (Seguro Social) programs. Funds could be utilized for:
         a. Purchase of Minilab®
         b. Training
            Note: This issue will be further discussed during the SAIDI Steering Committee meeting in September 2009.

B) AMI

1) AMI OMCLs Workshop coordinated by PAHO and USP DQI
   a. USP DQI updated on the progress of the workshop
   b. No MRAs will be invited to participate
      i. From the perspective of PAHO, including MRA's would make the logistics more complicated and would require incorporating additional PAHO personnel in the organization and decision making process
      ii. Most of the technical issues addressed will be specific to personnel of OMCLs and not MRAs
      iii. The workshops expected results is the development of a proposal to formalize the south-south collaboration mechanisms and approaches developed during the workshop. The proposal will be presented to the corresponding MRA of each country. This proposal will allow the relevant actors of each participating country to perform adequate follow-up for implementing mutual recognition and sustainable south-south cooperation.

2) Provide support to DIGEMID by sponsoring inspectors to participate in cGMP auditing internships
   a. Funds are availability in the current Fiscal Year
   b. Numerous malaria medicines utilized in Peru are manufactured locally
   c. Dr. Chang suggested taking into account:
      i. Cost effectiveness of ensuring medicines are manufactured under cGMP
      ii. DIGEMID assumes the compromise to perform audits of local malaria medicine manufacturers
      iii. DIGEMID ensures audit reports are disseminated to relevant stakeholders

Anexo 1

Minutas de las Reuniones en Perú

En el Anexo 4 se listan los participantes de las diversas reuniones realizadas en Perú

Objetivo 1: Reuniones con la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Se programaron varias reuniones con diversas partes interesadas en DIGEMID para debatir cuatro tópicos:

1) El Control de Calidad/Aseguramiento de Calidad (CC/AC) para las actividades de vigilancia de post-comercialización
2) Propuesta para ampliar la capacidad de realizar CC utilizando pruebas analíticas básicas que sean eficaces, rápidas y rentables (Enfoque de Tres Niveles para Asegurar la Calidad de los Medicamentos)
3) Farmacovigilancia de medicamentos antimaláricos en Perú
4) Avances en el desarrollo de módulos electrónicos para Sistema Integrado de Información de DIGEMID (SI DIGEMID)

Tópicos 1 y 2:

En relación a CC/AC de las actividades de vigilancia de post-comercialización y a la propuesta de ampliación de la capacidad de CC utilizando pruebas analíticas básicas efectivas, rápidas y rentables, durante las reuniones se enfatizaron los siguientes temas:

A) Durante una serie de presentaciones se abordaron los siguientes tópicos y enfatizaron los puntos principales:

1. Jeanette Olivos, del equipo técnico de la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos (DAUM) expuso una presentación sobre el Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico Quirúrgicos (SISMED)
   a) Establecida en 2002 y puesta en marcha en 2003
   b) Gestiona el suministro de medicamentos esenciales en virtud de un órgano administrativo
   c) Incluye los medicamentos e insumos médicos gratuitos a través de 12 las Estrategias Sanitarias Nacionales; http://www.minsa.gob.pe/portal/03esn/default2.asp)
   d) Asegura la fijación de precios razonables para los medicamentos y un precio único de los medicamentos cuando los mismos son utilizados por diferentes programas públicos; permite el uso eficiente de recursos y normaliza el uso de procedimientos de adquisición y distribución.
2. Víctor Pribluda de USP DQI presentó 'Enfoque de Tres Niveles para Asegurar la Calidad de los Medicamentos' (ver Anexo 7)
   a) El uso de pruebas básicas como alternativa al análisis farmacopeico completo para la vigilancia inicial de la calidad de medicamentos
   b) La presentación enfatizó lo siguiente:
      i. Ventajas de la prueba básica
         a. Recursos financieros y humanos
         b. Rápida obtención de los resultados
         c. Complementar las actividades de los LOCM (Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos) durante toda la cadena de suministro; etc.
      ii. Limitaciones de las pruebas básicas

a. No se evalúan todos los atributos críticos de la calidad de los medicamentos
b. Se requiere la validación/prueba de confirmación de los LOCM cuando se realizan los ensayos en el campo
c. No son reconocidas por la legislación para implementar acciones correctivas, etc.

iii. Para garantizar la correcta utilización, las pruebas básicas deben ser adecuadamente gestionadas por todas las partes interesadas involucradas en su uso

3. El Dr. Víctor Dongo, Director Ejecutivo de Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), hizo una presentación donde enfatizó el uso de Tecnologías de la Información (TI) para todas las actividades de DIGEMID.
   a) Conveniencia para el registro, que después del aporte directo por parte del consumidor y la posterior evaluación hecha por DIGEMID, puede ser cargado automáticamente a PERUDIS (software de registro de DIGEMID)

B) Después de la presentación se proporcionó la siguiente información sobre temas vinculados a CC/AC:

1. El Ministerio de Salud gestiona dos categorías de medicamentos: a) Medicamentos Estratégicos (vinculados directamente a las Estrategias Nacionales de Salud), y b) Medicamentos de Apoyo. A continuación se describen los procedimientos de CC para cada categoría:
   a) Medicamentos Estratégicos:
      i. Para las adquisiciones realizadas a nivel central todos los medicamentos que figuran en esta lista están sujetos a análisis de CC. Para cada medicamento específico, 1 de cada 10 lotes adquiridos es asignado en forma aleatoria para el control de calidad por el Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC-INS). El fabricante retiene una muestra de cada lote, en caso de necesitarse un CC en el futuro. Si la prueba del lote pasa, se distribuyen también todos los otros lotes recibidos del fabricante. No se proporciona ninguna información de procedimientos si el lote seleccionado es rechazado.
      ii. El mismo procedimiento se aplica cuando la compra se realiza a través de Acuerdos Internacionales (p.ej: la OPS). Sin embargo, en este caso, el fabricante no retiene una muestra para futuras pruebas de CC.
      iii. Existen problemas serios en las zonas de fronteras internacionales debidos al contrabando de medicamentos en el país.
      iv. Solamente en el caso de las vacunas todos los lotes adquiridos están sometidas a CC.
      v. Hay problemas en varios niveles de almacenamiento debido a las condiciones deficientes (sobre todo para las vacunas debido a la falta/fallas en sistemas de refrigeración).
      vi. En cuanto a la vigilancia de post-comercialización de medicamentos estratégicos, no existen directrices claras sobre si la Estrategia Nacional (nivel central) o las DIRESAs (Dirección Regional de Salud, nivel regional) son las entidades responsables para el muestreo de medicamentos. No se proveyó información aclarando si el único organismo responsable para el CC es CNCC
   b) Medicamentos de Apoyo:
      i. Si los medicamentos de este tipo se gestionan a través del Ministerio de Salud Pública (MINSA) (a nivel central), para el CC se aplica el mismo criterio que para los medicamentos estratégicos
      ii. Si se gestionan a través de las Direcciones Regionales de Salud (DIRESA) no todos los medicamentos se envían para CC antes de entrar en la cadena de distribución. Sólo

un subconjunto de todos los medicamentos que se usan para fines de apoyo son sometidos a CC.

iii.

C) Discusión y Conclusiones

1. USP DQI propuso el uso de pruebas básicas (con Minilab®) para asegurar una evaluación la amplia de los lotes en el nivel central
2. El Dr. Dongo indicó que:
   a) Las pruebas básicas pueden ser más útiles en las zonas de las fronteras, que para ampliar la evaluación de los lotes adicionales durante las adquisiciones a nivel central.
   b) El uso potencial de las pruebas básicas (con Minilab®) para apoyar el CC en la aduana y para apoyar a las compras que realiza la Dirección Regional de Salud (DIRESAS) y para las donaciones que reciba.
   c) La utilidad de las pruebas básicas para la vigilancia de post-comercialización del sector privado que constituye aproximadamente el 70% del mercado farmacéutico, incluyendo tanto el nivel central como el regional.
3. USP DQI subrayó que la utilización de las pruebas básicas con Minilabs® no se puede hacer en forma aislada y que requiere la coordinación con Autoridad Regulatoria de Medicamentos (ARM) y LOCM.
4. Actualmente hay un problema con la demora de entrega de los resultados de CC por parte de CNCC-INS debido a un exceso de carga de trabajo. La demora del CNCC en proveer los resultados a DIGEMID puede deberse a prioridades que compiten por los servicios, como los prestados a la industria privada.
5. En este contexto, el Dr. Dongo expresó la conveniencia de que los Minilabs® y LOCMs fueran parte de DIGEMID.
6. USP DQI mencionó que la administración del Minilab® por DIGEMID podría ser conveniente, pero que sin embargo dada la excelente capacidad técnica de CNCC, DIGEMID debería encontrar formas para mejor el uso de sus servicios.
7. USP DQI expresó la necesidad de recibir y revisar los procedimientos de CC/AC de los medicamentos adquiridos por las Estrategias Nacionales de Salud. Si hubieran deficiencias en los procedimientos actuales de CC/AC sería pertinente la corrección de las mismas y el establecimiento de procedimientos operativos estandardizados claros y detallados, para asegurar a través de toda la cadena de distribución la calidad de los medicamentos adquiridos por las Estrategias Nacionales de Salud.

<u>Tópico 3:</u>

Los siguientes son los puntos que se enfatizaron en cuanto a farmacovigilancia:

A) Silvia Alvarez, jefa del equipo de Farmacoepidemiología y de Farmacovigilancia en DAUM, hizo una presentación sobre el programa actual y las actividades en el Perú, y durante su presentación abordó los temas siguientes:

1. La legislación nacional define el alcance y las instituciones responsables para implementar las actividades de farmacovigilancia. Las instituciones identificadas en la legislación nacional acerca de la farmacovigilancia que participan en estas actividades son:

   a) DIGEMID
   b) Direcciones de Salud (DISAs, Departamentos de Salud)
   c) DIRESAS

2. Perú es un país miembro del Centro de Vigilancia de Uppsala (UMC-Coordinador del Centro de la OMS)

3. El Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos (CENAFIM) es la entidad que recoge toda la información sobre Eventos Adversos de Fármacos (Adverse Drug Events o ADEs, por sus siglas en inglés) y asimismo es socio nacional de la UMC. CENAFIM recoge la siguiente información:

a) Información científica e internacional

i. Cuando en otros países se retiran medicamentos debido a ADEs, los mismos son también retirados del mercado nacional en Perú

b) Información de ADEs identificada durante el registro de medicamentos

c) Información de ADEs proveniente de fabricantes, distribuidores y proveedores de servicios

4. En Perú se sigue el modelo para farmacovigilancia utilizado en España

5. Los informes de ADEs han aumentado constantemente de 1999 a 2008, en base a la información proporcionada por:

a) Profesionales de la Salud

b) Fabricantes

c) Estrategias Nacionales de Salud

6. En Perú se han implementado dos estudios activos de farmacovigilancia para tratamientos combinados con artemisinina (TCA); tratamiento de primera línea para el *Plasmodium falciparum* recomendado por la OMS. Estos estudios, realizados en la Amazonía peruana (Provincia de Loreto), recibieron el apoyo del Proyecto VIGIA durante el periodo 2003-2004. Un estudio similar previsto en la Costa Norte no se realizó debido a la sequía estacional.

7. Los regímenes de tratamientos entregados a los pacientes y los resultados de estos dos estudios de farmacovigilancia son:

a), Iquitos (varios sitios) y Yurimaguas (un sitio):

i. Mefloquina 12,5 mg/kg/día para los días 2 y 3

ii. Artesunato 4 mg/kg/día para los días 1 a 3

iii. Prevalencia del 14% en ADEs en todos los tratamientos (1339)

iv. 25% de ADES son graves y muy graves

a. Varios casos graves observados en pacientes con muy bajo peso corporal

b) Iquitos Sur:

i. Mefloquina 8,3 mg/ kg/día para los días 1 a 3

ii. Artesunato 4 mg/kg/día para los días 1 a 3

iii. El tratamiento con ambos medicamentos iniciado desde el día 1

iv. Prevalencia de 85% de ADEs en todos los tratamientos

B) Luego de la presentación se proporcionó la siguiente información:

1. Actividades de farmacovigilancia en Perú con otros tratamientos terapéuticos:

a) Estudios activos de farmacovigilancia con otras Estrategias Nacionales de Salud (por ejemplo: tuberculosis, VIH/SIDA)

b) Estudios activos de farmacovigilancia realizados en los hospitales en 2005 (200 informes en 30 días)

i. Pediatría

ii. Sala de Emergencias

iii. Medicina Interna

2. Los ADEs consisten principalmente en informes sobre hemorragia gastrointestinal producida por medicamentos antiinflamatorios e informes de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) falsificados.

3. Actualmente, DAUM no ha desarrollado plenamente las directrices sobre las funciones y responsabilidades de las partes interesadas pertinentes que participan en actividades de farmacovigilancia
4. Existe capacidad en el nivel central, pero existe la necesidad de fortalecer los equipos encargados de fomentar la farmacovigilancia en las regiones
    a. Actualmente existe cierta capacidad en la ciudad de Lima, Arequipa, Trujillo y Cuterba (sub-región de Cajamarca)

C) Discusión y Conclusiones
1. DAUM expresó la necesidad de actualizar formularios computadorizados para facilitar los informes
2. La Dra. Elizabeth Carmelino, Directora Ejecutiva de la Dirección de Control y Vigilancia Sanitaria (DCVS) mencionó que en SI DIGEMID existen informes de calidad, pero no para ADEs, referentes a actividades de farmacovigilancia
    a. La Dra. Carmelino propuso ampliar las aplicaciones de SI DIGEMID más allá de DCVS para incluir también las actividades de DAUM
3. DAUM no solicita información a los fabricantes, a pesar de que las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) requieren informes sobre ADEs
4. DCVS sugirió solicitar ADEs cuando se realizaran inspecciones sobre BPM al fabricante
    a. DCVS propuso implementar un estudio piloto con DAUM
    b. USP DQI solicitó al equipo de farmacovigilancia de DAUM que enviase un documento identificando los principales problemas que deben abordarse, para elaborar una propuesta de apoyo de USP DQI para farmacovigilancia

Tópico 4:
Con referencia a los progresos en el desarrollo de módulos electrónicos para SI DIGEMID, los siguientes son los aspectos más destacados de la información proporcionada por el Ing. Alfredo Córdova, líder del equipo del proyecto, y por el Sr. Wagner Peña Espejo

1. El objetivo general del desarrollo de SI DIGEMID es proporcionar módulos, de fácil acceso y que se completan mediante el uso de un foro en línea (Internet). En tales módulos se tienen todos los procesos correspondientes a las actividades realizadas por DIGEMID y DIRESAS.
2. En una primera fase se están desarrollando, evaluando y validando los módulos DCVS con procesos e información gestionada por DIGEMID. Al completar con éxito el mismo proceso se repetirá en DIRESAS.
3. Se están desarrollando módulos vinculados a los siguientes procesos:
    a. Actividades regionales, incluida la asistencia técnica a las regiones
    b. Publicidad
    c. Programación de las actividades previstas en el mandato de DCVS
    d. Comercio ilegal
    e. Sanciones e infracciones a las regulaciones
    f. Resoluciones ejecutivas
    g. Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Almacenamiento
4. Se espera tener el desarrollo final de los módulos para octubre de 2009
5. Estos módulos se integrarán con los actuales módulos de registro de establecimientos farmacéuticos y registro de productos farmacéuticos

6. La posibilidad/necesidad de extender esta herramienta para integrar las actividades de farmacovigilancia por DAUM fue presentada al equipo de desarrollo. La coordinación con el personal de DAUM sería necesaria para definir los objetivos de farmacovigilancia.

Objetivo 2: Reuniones con el Programa Nacional de Control de la Malaria (PNCM)

Los siguientes fueron los tópicos más destacados de la reunión:

A) CC/AC a lo largo de toda la cadena de suministro de medicamentos antimaláricos:

1. Después del taller patrocinado por MSH/SPS, OPS y USP en mayo de 2008 en Bogotá, el PNCM no envió el manual de procedimientos relacionados con la gestión de suministros y de los sistemas de CC/AC de los medicamentos antimaláricos.
2. El suministro de medicamentos contra la malaria se ajusta a las directrices y a los procedimientos de SISMED, según se detalló anteriormente en el Objetivo 1 (Reuniones con DIGEMID, Tópico 1)
3. Después de adquiridos los medicamentos antimaláricos, cada 3 meses se realiza la distribución de las muestras que salen de las instalaciones nacionales de almacenamiento a las instalaciones regionales y luego, cada mes, se transfieren a la red de distribución y a los centros de salud:
    a. Actualmente existen múltiples riesgos para la calidad de los productos durante este proceso, primordialmente debido a la exposición a condiciones ambientales inadecuadas.
    b. Se estima que aproximadamente el 1% de las instalaciones de almacenamiento cumplen con las Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA), dada la falta de capacidad, equipamiento e infraestructura adecuados.
    c. La mayoría de las instalaciones de almacenamiento no fueron originalmente diseñadas para almacenar medicamentos. La mayoría de esas instalaciones son locales alquilados o cuartos modificados para almacenamiento en hospitales y no cumplen con las BPA.
4. Varias organizaciones y/o programas proveen asistencia para mejorar las condiciones de almacenamiento en diferentes sitios, entre ellos figuran:
    a. SAIDI en Callao (Lima)
    b. PAMAFRO en Loreto y Amazonas
    c. PRISMA en Cusco
5. Jeanette Olivos reiteró el compromiso de enviar directrices de SISMED para que USP DQI las revise.

B) Actividades de los Minilabs® en los Sitios Centinela

1. El Programa Nacional de Control de la Malaria (PNCM) de Perú informó a USP DQI sobre el estado de CC de los medicamentos antimaláricos utilizando los Minilabs® de GPHF en los sitios centinela.
    a. Actualmente, las actividades de los Minilab® sólo se han aplicado en un sitio (Tumbes). Sin embargo, debido a un reciente incendio en el sitio donde estaban los Minilabs® se destruyeron los medicamentos muestreados y, por ello, no se dispone de datos de CC.
        i. El Minilab® estacionado en Tumbes fue designados para incluir los muestreo en Piura
    b. Una de las razones por las que el PNCM de Perú ha tenido retrasos en la supervisión de la calidad de antimaláricos en los sitios centinela es el requerimiento de un permiso

especial, dado que algunos reactivos utilizados para las pruebas del Minilab® son considerados sustancias controladas, las que requieren permiso.

c. El sitio centinela de Iquitos ha obtenido el permiso necesario de la División Nacional contra Drogas (DINADRO) para el uso de Minilabs® para sustancias controladas.

i. Este permiso también se refiere a actividades realizadas con el Minilab® de Yurimaguas (también en la provincia de Loreto)

ii. El Minilab® que se encuentra en el sitio centinela de Yurimaguas cubre muestreos en la provincia de San Martín

2. Los Minilabs® se administran a través de la Dirección Regional de Salud (DIRESAS), y en cada sitio hay una persona responsable de la gestión de las actividades relacionadas con el uso de los Minilabs®.

3. Determinadas regiones con malaria endémica en la actualidad no están cubiertas por las actividades de los Minilabs®. Se discutieron las siguientes áreas:

a. Las fronteras entre las provincias de Junín, Cusco y Ayacucho - región de VRAE (Valles de los ríos Apurímac y Ene). Esta área presenta varios posibles factores de riesgo por la prevalencia de medicamentos de mala calidad, tales como:

i. Zona conocida por el tráfico ilícito de drogas

ii. Problemas de re-infección y propagación debidos a las poblaciones migrantes

b. Provincia de Madre de Dios

i. Alta tasas de incidencia local, pero bajo porcentaje del total de prevalencia (la carga de la enfermedad) en el país.

ii. Problemas similares a los que ocurren en la región de VRAE debido a las poblaciones migrantes

4. Si las actividades se extendieran a estas regiones, el Minilab® debería estar ubicado en Ayacucho, en la Universidad de San Cristóbal de Huamanga. Para ampliar el uso del Minilab® en esta región debe considerarse lo siguiente:

a. Necesidad de comunicarse con DIREASAS en la región y elaborar un cronograma de actividades

b. El personal de DIRESA necesitaría tener un entrenamiento para la toma de muestras y el uso de los Minilabs®

c. El personal de DIRESA necesitaria un apoyo significativo de CNCC y/o de otros laboratorios de referencia

5. Las siguientes son las recomendaciones de la USP DQI sobre aspectos abordados previamente:

a. Posible utilización de otros Minilabs® para las actividades de vigilancia en las provincias de Tumbes y Piura

i. Yenny Herrera mencionó que este aspecto debería ser abordado a través de la correspondiente DIRESA

b. No ampliar las actividades del Minilab ® en otra región (Madre de Dios y VRAE), hasta que las actividades actuales programadas para el Minilab® (en Iquitos y Yurimaguas) estén estandardizadas y aplicadas con éxito.

i. Además, en la reunión de información con USAID-Perú, el Dr. Jaime Chang, expresó sus reservas sobre el trabajo en estas nuevas regiones (Madre de Dios y VRAE) debido a la dificultad de acceso a las áreas y posibles problemas de seguridad.

c. Ampliar el uso de pruebas básicas utilizando los Minilabs® para otras estrategias nacionales de salud

i. Tuberculosis, la que se coordina dentro de determinadas regiones con las actividades de SAIDI
ii. VIH/SIDA

d. Utilizar la versión más reciente de las hojas de trabajo para actividades del Minilab® que USP DQI compartirá con el PNCM (Nota: Después del viaje, USP DQI envió al PNCM la versión actualizada de la ficha de datos para la presentación de informes

e. Necesidad de garantizar que las pruebas de verificación/confirmación se realicen en CNCC

f. Necesidad de coordinación con la DIGEMID para la presentación de datos después de la verificación/confirmación de las pruebas en CNCC

i. Esto es muy importante porque las normas nacionales que establecen claramente que DIGEMID es la institución responsable de la aplicación de medidas correctivas en caso de que se identifiquen medicamentos de mala calidad.

Objetivo 3: Reuniones en el Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC)

A) Asistencia a la ceremonia del 21 de mayo de 2009 por la acreditación de la norma ISO/EIC 17025:2005 conferida a CNCC, como representante de USP DQI

USP DQI proporcionó amplia asistencia a CNCC a lo largo de los años a través de AMI y SAIDI, apoyó al CNCC durante todo el proceso de acreditación. La Acreditación ISO/CEI 17025:2005 le fue conferida a CNCC por ACLASS, un organismo de acreditación de reconocimiento internacional, en marzo de 2009. A esta ceremonia, a la que asistieron partes interesadas nacionales e internacionales, ha sido ampliamente cubierta por el socio internacional de AMI, Links Media. Después de la ceremonia, Víctor Pribluda fue entrevistado. Para más información acerca de la acreditación, por favor ver
http://www.youtube.com/watch?v=g9u_H5GoPi0

B) **Discusiones sobre el apoyo a CNCC a las actividades de AMI y de SAIDI**
1. Vigilancia de post-comercialización en SAIDI - 3 ª Ronda de muestreo y análisis de medicamentos para AB y TB

A. Los siguientes son los puntos más importantes de la reunión:

a. Flor Espinoza presentó una reseña general del 3er. Estudio, en el que participarán CNCC, DIGEMID (DCVS) y USP DQI

b. El estudio se realizará para apoyar la descentralización de la vigilancia post-comercialización de los medicamentos

c. Para este estudio se consideraron dos macro-regiones:

i. Región central donde se tiene una alta prevalencia de falsificaciones.

ii. La región oriental tiene la ventaja de que en la actualidad hay un Minilab® disponibles en la región y la DIRESA y el PNCM que manejan el Minilab® están dispuestos a colaborar en este estudio. La inclusión de la prueba básica de análisis que utiliza el Minilabs® podría servir de apoyo a uno de los objetivos del nuevo estudio. Sin embargo, es importante entender los problemas logísticos de la región, en particular los problemas de acceso a determinadas zonas geográficas, y por ello, se deben hacer las planificaciones necesarias.

d. Propuesta para incluir AINEs debido a que:

i. En el Perú es muy común que se prescriban AINEs junto ABs para aliviar los síntomas de la enfermedad. El alivio de los síntomas en muchos casos conduce a la falta de adherencia al tratamiento recomendado para el AB

ii. Alto consumo de AINEs, lo que se debe en parte a su uso irracional

iii. Alta prevalencia de medicamentos falsificados

iv. Se propuso conseguir información sobre sitios en los que hay un alto consumo de AINEs, teniendo esto en cuenta cuando se realice la programación de sitios de muestreo

e. El estudio incluirá la capacitación de directores y propietarios de farmacia sobre el BPA y en el cumplimiento de las normas vigentes correspondientes. .

i. Flor Espinoza mencionó que este conocimiento facilitará los procedimientos de muestreo

f. El estudio anterior, realizado en DISA Callao en Lima, fue la primera vez que la vigilancia post-comercialización de los medicamentos se realizó en los sitios de dispensación y cumpliendo con las normativas nacionales; previamente se realizaba en almacenes y/o centros de distribución.

B) Las siguientes son las discusiones, sugerencias y recomendaciones relacionadas con la 3 ª ronda de muestreo y análisis de antibióticos y medicamentos para tratar TB

1) El Dr. Rubén Tabuchi, Director de CNCC, propuso incluir un objetivo para apoyar la descentralización de las actividades del LOCM, lo que podría incluir:

a. Identificación de laboratorios regionales para realizar el control de calidad para DIRESAS

b. Establecer acuerdos con universidades y laboratorios privados

c. Utilizar los medicamentos sometidos a muestreos para evaluar el desempeño de los laboratorios

d. En la reunión en la cual se proveyó información a USAID, el Dr. Jaime Chang, recomendó realizar esta evaluación en forma independiente, y no como parte del estudio

2) USP DQI y DIGEMID sugirieron la utilización de Minilabs® para otras estrategias nacionales de salud (como se propuso durante la reunión con el PNCM del 21 de mayo)

a. Un subconjunto de muestras deben ser enviadas a Minilabs® que operan en la región

b. Se coordinará con CNCC para comparar resultados de pruebas básicas y análisis compendiales de CC

c. CNCC necesitará los materiales y los estándares de referencia para realizar pruebas básicas de análisis y control de la calidad compendial

i. DIGEMID podría cubrir los costos del material de laboratorio

ii. USP DQI también puede ayudar con el costo de los Estándares de Referencia

d. El personal de CNCC deberá capacitarse en la utilización de las pruebas básicas utilizando el Minilab®. El PNCM del Perú no ha informado aún acerca de actividades de CC utilizando Minilab®, y dado que USP DQI no puede atestiguar sobre su competencia, se mencionaron las siguientes posibles alternativas para que el personal de PNCM pueda llevar a cabo su capacitación:

i. USP DQI

ii. El PNCM de Bolivia, en particular para promover apoyo Sur-Sur

Nota: La decisión no se hizo durante la reunión y USP DQI y DIGEMID están ultimando el protocolo para la 3 ª ronda.

3) El Dr. Tabuchi preguntó quién debería poseer y administrar los Minilabs®

4) USP DQI recomendó lo siguiente:

a. En este momento, dado que los Minilabs® son una herramienta que permite a DIGEMID/DIRESAS ampliar y facilitar las actividades de vigilancia de post-comercialización, estas instituciones deberían estar a cargo de los MiniLab® y administrar su uso.
b. En una etapa posterior, si su utilización se institucionaliza como parte de las actividades de CC - de las cuales CNCC tiene el mandato de llevarlas a cabo- la administración de los mismos debería re-evaluarse.
c. CNCC debería desempeñar un papel activo en el futuro en la capacitación del personal de DIGEMID/DIRESA en el uso de los Minilab®
d. Esta cuestión se debatirá durante el taller de LOCMs de AMI, coordinado por la OPS y USP DQI, que se llevará a cabo durante la semana del 31 de agosto al 3 de septiembre de 2009, en Lima, Perú.

C) Actualización provista por CNCC sobre su Sistema de Gestión de Calidad (Quality Management System) y la implementación del análisis de disolventes residuales

1) CNCC planea ampliar el avance de su actual acreditación ISO/CEI 17025:2005 a fin de incluir las siguientes pruebas:
a. Disolución
b. Uniformidad de contenido
c. Análisis volumétrico
d. Esterilidad: Límite microbiano
e. Peso específico

2) Desde 2005 CNCC ha participado en los siguientes esquemas de pruebas de desempeño inter-laboratorios que cumplen con las especificaciones ACLASS:
a. OPS/USP: Programa de Control Externo de Calidad
b. EDQM

3) CNCC planea enviar una Carta de Expresión de Interés para ser precalificado por la OMS en septiembre de 2009

4) El Dr. Tabuchi solicitó de USP DQI información relacionada con construcción de laboratorios relacionada con los planes de expansión del laboratorio de CNCC, teniendo en cuenta el cumplimiento de la norma ISO/CEI 17025:2005
a. USP DQI colectará y enviará información basada en los laboratorios de la sede central de la USP y sus laboratorios internacionales

5) USP DQI solicitó información sobre el uso del aparato de cámara de gases (*headspace apparatus)* donado por USP DQI en 2008:
a. Se ha avanzado en los estudios en la implementación de análisis de disolventes residuales utilizando el aparato de cámara de gases
b. Se proveyó a USP DQI una copia del mismo
c. CNCC está evaluando actualmente los costos/gastos que se facturarán a los clientes (incluyendo DIGEMID) para la realización de este análisis

<u>Objetivo 4: Informe Presentado a USAID</u>

USP DQI informó al Dr. Jaime Chang, coordinador de USAID para AMI y SAIDI, sobre las actividades realizadas durante la visita y las actualizaciones relacionadas con los planes de trabajo de AMI y SAIDI.

Los siguientes son los principales temas discutidos y las recomendaciones del Dr. Chang:

A) SAIDI

1) Tercera ronda de muestreo y de análisis de antiobióticos y medicamentos para tuberculosis
   a. La descentralización se justifica por apoyar sostenibilidad a nivel nacional
   b. Se justifica la evaluación de los AINE puesto que los médicos prescriben AINEs comúnmente en conjunción con recetas para AB

2) Dificultades en la ejecución de actividades de plan de trabajo en Paraguay
   a. Posibilidad de reorientar fondos para las actividades que tratan la tuberculosis en otros países
      i. Apoyo para el uso de pruebas básicas a través de Minilabs® administrados por el PNCM de AMI en países como Colombia, Ecuador y/o Perú.
   b. Evaluar la posibilidad de trabajar en el Paraguay independientemente de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS, Autoridad Regulatoria de Medicamentos de Paraguay)
      i. Evaluar la calidad de los medicamentos utilizados en hospitales y/o los programas de seguridad social (Seguro Social). Los fondos podrían utilizarse para:
         a. Compras de Minilab ®
         b. Entrenamiento
   Nota: Esta cuestión se seguirá debatiendo durante la reunión del Comité Directivo de SAIDI en septiembre de 2009.

B) Iniciativa de Malaria para la Cuenca del Amazonas (AMI)

1) Taller de LOCMs de AMI coordinado por la OPS y la USP DQI
   a. USP DQI proveyó información actualizada sobre los progresos del taller
   b. No se invitará a que participen las ARM.
      i. Desde la perspectiva de la OPS, si se incluyera a las ARMs la logística sería más complicada y se requeriría la incorporación de más personal de la OPS en la organización y el proceso de la toma de decisiones
      ii. La mayoría de las cuestiones técnicas serán específicamente dirigidas al personal de los LOCMs y no a las ARM
      iii. Los resultados previstos del taller es elaborar una propuesta para formalizar mecanismos de colaboración Sur-Sur y enfoques desarrollados durante el taller. La propuesta se presentará ante la correspondiente ARM de cada país. Esta propuesta permitirá a los agentes pertinentes de cada país participante realizar un seguimiento adecuado para el reconocimiento mutuo y la cooperación Sur-Sur.

2) Prestar apoyo a DIGEMID patrocinando la participación de inspectores en prácticas de auditoría de BPM
   a. Hay disponibilidad de fondos durante el actual Año Fiscal
   b. En Perú se usan numerosos medicamentos antimaláricos de fabricación nacional
   c. El Dr. Chang sugirió tener en cuenta:
      i. La relación costo-eficacia de que los medicamentos se fabriquen cumpliendo las BPM
      ii. DIGEMID asume el compromiso de realizar auditorías a los fabricantes locales de medicamentos antimaláricos
      iii. DIGEMID asegura la difusión de los informes de auditoría a las partes interesadas pertinentes

Annex 2

Proceedings of Meetings in Colombia

Participants at the various meetings in Colombia are listed in Annex 5

Objective 1: Meet with NMCP and other relevant stakeholders

A) Study to assess the availability and quality of malaria medicines in the private and informal sectors with a prospective consultant

The following are the meeting proceeding highlights and recommendations:

I) Incidence of malaria, access to medicines and storage conditions:

1) Currently the incidence of malaria is high in 10 Departments and 35 Municipios, across a variety of geographical locations that comprise:
    a. Large number of rural sectors
    b. Pacific coast (e.g. Chocó)
    c. Atlantic coast (e.g. Cordoba and Antioquía)
2) Illegal commerce, in part, stems from:
    a. Distribution problems at the central level
    b. Self-medication, due in part to distribution and access problems
    c. Theft of medicines from the public sector (anecdotal information)
3) Before a NMCP was implemented, distribution and provision of medicines , and treatment of malaria was totally decentralized, with serious problems due to inappropriate treatment of undiagnosed cases of fever with antimalarial medicines
4) In Antioquía storage conditions (in hospitals) are compliant with GSP, but they are deficient in Chocó
    a. Support for the Global Fund for malaria helped improve storage at the departmental and municipal level

II) QA/QC issues

1) USP DQI, presented the 'Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines'. (See Annex 7). Highlights of this presentation have been detailed in Annex 1, under Objective 1-Topics 1&2-A2
2) NMCP representatives reported that initially there was opposition to analyze malaria medicines in the private and informal sector; mainly because of concerns that this could be perceived as an official acceptance of those sectors for access to these medicines.
3) Even in the public sector QC was originally perceived as unnecessary because there was QC at the central level before distribution.
4) Currently, at the regional level, the Departmental Laboratories of Public Health are responsible for post-marketing surveillance of medicines in the public sector. These laboratories oftentimes contract other laboratories to perform QC of sampled medicines.
5) In Antioquía, the Departmental Laboratory of Public Health previously performed QC of medicines, but currently focuses mostly on QC of food.
    a. For QC of medicines the laboratory of the Facultad de Química-Farmaceútica from the Universidad de Antioquía is contracted.

6) Additionally, there is a network of Laboratorios Nacionales de Salud (National Health Laboratories), which are equivalent to the INVIMA OMCL. These labs primarily perform QC of food and seldom for medicines (For more details please refer to Objective 2 - Meeting with INVIMA).
7) USP DQI's recommentions are:
    a. Strengthen the Secretary of Health Departmental laboratories
    b. Expand QC capabilities within other national health programs utilizing the basic test methodology (Minilab®) in the Public Health System and Hospitals (For more details please refer to Objective 2 - Meet with INVIMA)

III) Consultancy for USP DQI study on availability and quality of malaria medicines in the private and informal sector

1. The NMCP recommended using the services of the Cooperativa de Hospitales de Antioquia (COHAN). COHAN has experience implementing activities:
    a. As a collaborative institution with PAHO
    b. Mostly involved in supply processes
    c. Collaborating with relevant stakeholders in Colombia and other Latin American countries
    d. Contracting with the MPS for assessing the medicine management and supply systems for:
        i. Malaria
        ii. Lehishmaniasis
        iii. Dengue
        iv. TB
2. COHAN is preparing a study proposal based on the terms of reference provided by USP DQI:
    a. The team for this study includes COHAN personnel (2), professors (pharmaceutical chemists) from the Universidad de Antioquía (2) and a statistician (1)
    b. COHAN will be available to start the study after July 17, 2009
    c. The proposal will contain a budget, including costs of analysis by the University of Antioquía
    d. They requested extension of the chronogram from 60 to 80 days, adding 1 week for background review and 1 week for protocol preparation
3. USP DQI mentioned that the analytical protocol (use of basic tests or compendial methods) will be determined after sampling, depending on costs and/or number of units collected
4. USP DQI requested information about the Laboratorio Especializado de Analisis, from the University of Antioquía, to evaluate the possibility of using their services for QC
5. The NMCP recommended performing the study in three different departments, and in one municipio within each department. The following departments and municipios were selected:
    a. Department: Córdoba
        i. NMCP has not performed activities to evaluate the quality of antimalarial medicines in this department)
        ii. Municipio: Tierralta
            a. High frequency of malaria outbreaks
    b. Department: Antioquia
        i. Currently, the majority of NMCP antimalarial medicine QC analysis has been performed in this department.

ii. Municipio: Turbo: Atlantic Coast, in the Urabá Gulf;
    a. High incidence of malaria
c. Department: Chocó
    i. This is one of the departments with high malaria burden. In addition, the large population with socio-economic difficulties may predispose to access and availability problems and enhance illegal commerce
    ii. Municipio Quibdó

6. The study design will also identify use of non-recommended treatments

Note: Subsequent to this trip COHAN submitted the proposal, USP DQI reviewed it, and returned a modified version of the proposal, which is currently being evaluated by COHAN

B) Current and future quality monitoring activities at sentinel sites

The following are the highlights of the meeting proceedings related to antimalarial medicine QC activities utilizing GPHF Minilabs®

1. Main problems encountered in these activities are:
    a. Expiration of GPHF reference standards (RS)
        i. USP DQI can assist in procuring the necessary RS and USP DQI stressed that clear communication is necessary to ensure the RS are delivered promptly. However, in the future if these activities continue, procurement and management of RS and other Minilab® supplies should be the responsibility of the NMCP.
            a. Olga Muñoz will send the list of RS required for the Minilabs® in Cali and Medellín
    b. Number of units available for the QC analysis
        i. USP DQI will address this issue with the NMCP, because it is possible to perform basic tests with a very limited number of units.
    c. Logistic problems due to:
        i. Shipment of samples (financial)
        ii. Long delay in receiving verification/confirmatory test results by INVIMA (Colombia's OMCL)
            a. It takes approximately 3-4 months to obtain the results from INVIMA
2. Most of the QC data has been obtained from activities in Medellin (Antioquia)
    a. It was suggested to sample medicines in Cordoba and send them to be analyzed in Medellin
        i. Since Cordoba is one of the departments selected for the study with COHAN, USP DQI recommended, if possible, to do this before the illegal commerce study is initiated. This could provide useful information for the selection of medicines during the study.
3. The Minilab® in Cali (Valle del Cauca) has not been operational for several years due to lack of personnel; however, antimalarial quality monitoring activities will be restarted shortly due to the recent re-incorporation of the person in charge of the Minilab®. This sentinel site receives samples from three departments:
    a. Valle del Cauca
    b. Cauca
    c. Nariño
4. The NMCP is programming the next sampling and analysis round and will include the following:
    a. Cali will include sampling of medicines from the private and informal sector

        i. Cost of medicines will be assessed to request financial support from USP DQI for buying samples
    b. Antioquia (and Cordoba) will include sampling of medicines only from the public sector

Objective 2: Meet with Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA, Colombia's MRA and OMCL) and other stakeholders

A) QA/QC in post-marketing surveillance activities

The following are the meeting proceeding highlights:

I) Representatives from two institutions, Instituto National de Salud (INS) and INVIMA, which are involved in malaria and/or national QA/QC activities described their overall responsibilities

1. Dr. Pablo Chaparro explained the involvement of the INS in malaria surveillance
    1. Surveillance of cases
    2. Diagnostic
    3. Vector Control
    4. Treatment (also under the responsibility of INVIMA)

    The INS is involved in multiple additional areas of epidemiology
2. INVIMA is involved in regulating and assessing quality in the following areas:
    a. Medicines
    b. Food
    c. Health commodities
    d. Household cleaning materials and insecticides
    e. Blood banks
    f. Medicinal gases
3. For registration of medicines, as it relates to quality, INVIMA requires:
    a. cGMP compliance
    b. Certificate of QC from the manufacturer (national or foreign)
    c. QC methodology

    QC by INVIMA is not required for registration

II) General information on the OMCL

1. The QC of medicines is preformed at
    a. INVIMA laboratory
    b. Collaboratively with laboratories from the School of Pharmacy from the following universities:
        i. Universidad Nacional
        ii. Universidad de Antioquía
        iii. Universidad Atlántica
        iv. Universidad de Cartagena
    c. Through a National Network of Laboratories from the Departmental Secretaries of Health

        These laboratories specialize in:
        a. Clinical material
        b. Foods
        c. Medicines

        i. There is capacity to perform QC of medicines only in Bogatá, Barranquilla and Medellin

2. The OMCL perform QC analysis for all lots received by the MOH
    a. For programs for control and prevention of diseases such as:
        ii. TB
        iii. Malaria
        iv. Lehishmaniasis

        These analyses are usually performed by university laboratoriesthat have agreements with INVIMA
    b. Medicines provided by the Strategic Fund (PAHO)
    c. Donations
    d. Non-available vital medicines (medicines not marketed in the country or available in insufficient quantities, which are indispensable and irreplaceable to save the life or diminish suffering of patients)
    e. Essential medicines

    QC results are typically provided in 2 weeks
3. As part of its responsibilities the OMCL performs post-marketing surveillance of Active Pharmaceutical Ingredients (API) in the private market. These APIs are selected according to the following criteria:
    a. Sale volume
    b. Health impact and risk
    c. Pharmacological or PV reports

    20 APIs were selected during 2008, and 5 APIs in 2009 (until May)
    d. Main QC tests performed are
        i. Dissolution
        ii. Assay (API content)
        iii. Impurities
4. Medicines in the private sector are also evaluated through the National Quality Sampling Program (Programa Nacional de Muestreo de Calidad) at various levels of the distribution chain.
    a. Responsibility under the Departmental Health Secretaries, with their own or contracted laboratories
    b. INVIMA perform analysis only for medicines that failed QC at the departmental level
        i. If it fails at INVIMA, samples are re-sampled from storage facilities of the manufacturer
        ii. If the re-sampled medicines fail, then corrective actions are implemented
    c. The number of API's sampled in recent years are 2 in 2004, 7 in 2005, 16 in 2006, 11 in 2007 , and 5 in 2008

5. The OMCL is also involved in QC of medicines in the following cases:
    a. Judicial prosecutions
    b. Counterfeits
    c. Non-authorized manufactures
    d. Patent violations

6. Following a ministerial resolution, the OMCL at INVIMA is strengthening the National Network of Laboratories by increasing the number of laboratories that have medicines' QC capabilities. This process is being performed in two phases
    a. Phase 1
        i. Visit and diagnostic of laboratories belonging to
            a. Departmental Health Sections
            b. Universities
            c. Private Sector
        ii. Selection of laboratories that fulfill pre-established criteria
    b. Phase 2: Training on required capabilities

    Pablo Rincón and Efrén Bohorquez (from INVIMA's OMCL) expressed interest in implementing trainings on basic tests (with Minilabs®) until the network laboratories became fully equipped and capable of performing compendial analyses.

III) Development of operational procedures to ensure the quality of malaria medicines

1. Following the MSH/SPS, PAHO and USP DQI sponsored workshop delivered in Bogotá in May 2008, the NMCP sent USP DQI a first draft of a manual of procedures related to the management of supply and QA/QC systems of antimalarials.
2. USP DQI reviewed the manual and recommended to clearly identify and describe the QC processes throughout the entire supply chain
3. The NMCP is working on an updated version and upon its completion will send it to USP DQI for review.

B) Proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests (Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines)

The following are the meeting proceeding highlights:

1. Victor Pribluda, USP DQI, presented the 'Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines' (See Annex 7).
2. INVIMA and PAHO representatives considered this a very useful alternative for health programs from the MPS (TB, Chagas, Lehishmaniasis and Lepra), particularly because of the following:
    a. Medicine storage conditions: Deficient infrastructure particularly in certain geographical sectors increases the risk of medicine quality deteriorating.
        i. Problematic at all levels: Central, departmental and municipal
    b. Problems with medicines introduces illegally at international borders
3. USP DQI indicated that currently, the Minilab® does not have standards for Chagas, Lehishmaniasis and Lepra. However, if there is interest, it is possible to develop basic test methods for these medicines, which could be then incorporated into routine medicine post-marketing surveillance activities to expand Colombia's QC capabilities.
    a. INVIMA or MPS will send information (name, dosage forms) on the medicines utilized for those diseases
4. PAHO and USP DQI proposed to use the existing Minilabs® in Cali and Medellin to include QC analysis of TB medicines. To effectively implement it will be of utmost importance to coordinate the use of the Minilabs® with the NMCP. USP DQI also expressed the possibility of providing assistance via SAIDI. USP DQI will follow-up with the pertinent stakeholders during the first quarter of FY 2010.

C) PV of malaria medicines in Colombia

The following are the meeting proceeding highlights:

1. PV falls within the responsibilities of INVIMA.
    a. Currently there are agreements between INVIMA, the MPS and PAHO to coordinate efforts in support of PV for the malaria program in the following areas
        i. Training of microscopists
        ii. ADE reports
        iii. Good PV Practices
2. PAHO, INVIMA and the MPS agreed to request support from USP DQI to perform an active PV study for malaria medicines in the Departments of Chocó and Antioquía.
    a. Malaria medicines utilized include
        iv. Coartem
        v. Primaquine
        vi. Cloriquine
        vii. Quinine (tablets)
    b. USP DQI will follow up with the appropriate personnel and stakeholders in Colombia

Objective 3: Meet with OMCL (INVIMA) to discuss improvements in Quality Management System

The following are the meeting proceedings highlights and recommendations:

1. Currently the OMCL at INVIMA is being supported through a consultancy with "Corporación Metrológica de Calidad, Lda" (CMC).
    a. CMC had a collaborative agreement with USAID between October 2006 and June 2007, for assessment of public laboratories, particularly in the food sector
    b. It supports activities related to the Free Trade Agreement between Colombia and USA
    c. It provides support for different types of accreditation for public and private organizations
2. INVIMA has a consultancy with CMC for the Medicines and Food laboratories for 2 years with the objective of obtaining ISO:EIC 17025:2005 accreditation
3. CMC provides two types of trainings to INVIMA
    a. 120 academic hours (classes) training for selected personnel within the following areas:
        i. Build capacity for internal auditors
        ii. To understand the process of implementation of corrective actions
    b. Monthly virtual trainings through 30 hours of video conferences for all personnel related to:
        i. ISO 17025 standards
        ii. ISO 9001 standards
        iii. Metrology
        iv. Temperature (thermodynamic principles related to temperature measurements)
        v. Audits
4. In March 2009 INVIMA had an external audit for ISO 17025

   a. USP DQI explained the support provided to CNCC (Peru's OMCL that recently received ISO:EIC 17025:2005 accreditation from ACLASS) and suggested providing similar support to INVIMA
      i. USP DQI will discuss with INVIMA and CMC the proper steps to provide this support
   b. Pablo Rincón (OMCL coordinator) will send the following:
      i. External audit report and CMC assessment
      ii. Implementation plan developed subsequent to internship in USP laboratories during June-September 2008
5. INVIMA is aiming to obtain ISO 17025 accreditation by the end of the 2010 calendar year
   a. The "Organismo Nacional de Acreditación de Colombia" (ONAC) will be the accreditation body
   b. Currently, accreditations granted by ONAC are not recognized within the Americas (InterAmerican Accreditation Cooperation – IAAC) or internationally (International Laboratory Accreditation Cooperation – ILAC).
      a. For ONAC accreditations to obtain international accreditation, ONAC will have to become a signatory of a Mutual Recognition Agreement (MLA) with IAAC or ILAC.
   c. Pablo Rincón mentioned that if ONAC does not sign an MLA with IAAC or ILAC by December 2010, INVIMA will explore the posability of contracting ACLASS, or another internationally recognized accreditation body, to attain ISO:EIC 17025:2005 accreditation
   d. For the physical-chemistry lab, INVIMA hopes to become accredited for the following tests:
      i. HPLC
      ii. Dissolution
      iii. Spectrophotometry
      iv. pH
      v. Weights
   e. For the microbiology lab, INVIMA hopes to become accredited for the following tests::
      i. Microbial limit
      ii. Sterility
      iii. LAL
6. INVIMA OMCL is currently located in the property of the Instituto Nacional de Salud
   a. There are plans to expand and create new physical-chemistry and microbiology laboratories
      i. INVIMA requested information from USP DQI on lab construction to ensure compliance with ISO 17025 standards

Anexo 2

Minutas de las Reuniones en Colombia

En el Anexo 5 figura la lista de participantes durante las diversas reuniones en Colombia

Objetivo 1: Reunión con PNCM y otras partes interesadas relevantes

A) Estudio para evaluar la disponibilidad y la calidad de los medicamentos antimaláricos en los sectores privado e informal con un consultor potencial

A continuación se detallan los aspectos más destacados de las minutas de las reuniones y las recomendaciones formuladas:

I) Incidencia de la malaria, acceso a los medicamentos y condiciones de su almacenamiento:
1) Actualmente la malaria tiene un alto grado de incidencia en 10 Departamentos y 35 Municipios, en ubicaciones geográficas diversas que comprenden:

a. Numerosos sectores rurales
b. La costa del Pacífico (por ejemplo, Chocó),
c. La costa atlántica (por ejemplo, Córdoba y Antioquia)

2) El comercio ilegal, proviene en parte, de:

a. Problemas de distribución a nivel central
b. La automedicación, debida en parte a problemas de acceso y distribución
c. El robo de medicamentos del sector público (información anecdótica)

3) Antes de que se implementara un PNCM, la distribución, el suministro de medicamentos y el tratamiento de la malaria estaban totalmente descentralizados, creando graves problemas debidos al tratamiento inadecuado con medicamentos antimaláricos en los casos no diagnosticados de fiebre
4) En Antioquia las condiciones de almacenamiento (en los hospitales) cumplen con las BPA, pero son deficientes en Chocó

a. El apoyo del Fondo Global para malaria contribuyó a mejorar el almacenamiento a niveles departamental y municipal

II) Tópicos relacionados con AC/CC
1) USP DQI presentó el "Enfoque de Tres Niveles para Asegurar la Calidad de los Medicamentos" (Ver Anexo 7). Aspectos relevantes de la presentación están detallados en el Anexo 1, en Objetivo 1- Tópicos 1 y 2-A2
2) Los representantes de PNCM informaron que en un principio hubo oposición al análisis de los medicamentos antimaláricos en los sectores privado e informal, debido principalmente a la preocupación de que esta medida pudiera interpretarse como una aceptación oficial del acceso a estos medicamentos en esos sectores.
3) Inicialmente el sector público inclusive consideró innecesario el CC, porque ya existía el CC a nivel central antes de su distribución.
4) En la actualidad, a nivel regional, los Laboratorios Departamentales de Salud Pública son responsables de la supervisión de post-comercialización de los medicamentos en el sector público. Con frecuencia estos laboratorios contratan a otros laboratorios para las pruebas de CC de los medicamentos muestreados.
5) Anteriormente el Laboratorio Departamental de Salud Pública de Antioquia se encargaba del

CC de los medicamentos, pero en la actualidad su tarea apunta principalmente al CC de alimentos.

a. El CC de los medicamentos se lleva a cabo por contrato en el Laboratorio de la Facultad de Química-Farmacéutica de la Universidad de Antioquia.

6) Existe, por otra parte, una red de Laboratorios Nacionales de Salud, equivalentes al LOCM de INVIMA. Estos laboratorios realizan principalmente el CC de alimentos, y rara vez de medicamentos (Ver detalles en Objetivo 2 - Reunión con INVIMA).

7) USP DQI formuló las siguientes recomendaciones:

a. Fortalecer en Antioquia a los laboratorios de la Secretaría de Salud Departamental
b. Ampliar la capacidad del CC dentro de otros programas nacionales de salud utilizando la metodología de la prueba básica (Minilab®) en el Sistema de Salud Pública y en los Hospitales (Para más detalles ver Objetivo 2 – Reunión con INVIMA)

III) Consultoría para un estudio de USP DQI sobre la disponibilidad y calidad de los medicamentos antimaláricos en el sector privado e informal

1. El PNCM recomendó el uso de los servicios de la Cooperativa de Hospitales de Antioquia (COHAN). Esta cooperativa tiene experiencia en implementar las siguientes actividades:

a. Colaboración institucional con la OPS
b. Primordialmente se ha involucrado en los procesos de suministros
c. Colaboración con las partes interesadas pertinentes en Colombia y otros países de América Latina
d. Contratación con el Ministerio de Protección Social para evaluar sistemas de gestión y suministro de medicamentos para:
    i. Malaria
    ii. Lehishmaniasis
    iii. Dengue
    iv. TB

2. COHAN está preparando una propuesta de estudio en base a los términos de referencia previstos por USP DQI:

a. El equipo encargado de este estudio incluye personal de COHAN (2), profesores de la Universidad de Antioquia (químicos farmacéuticos,(2) y un especialista en estadísticas (1)
b. COHAN estará en condiciones de comenzar el estudio a partir del 17 de julio 2009
c. La propuesta incluirá un presupuesto, con los costos de los análisis a ejecutar por la Universidad de Antioquia
d. COHAN solicitó la prórroga del cronograma, de 60 a 80 días, añadiendo 1 semana para la revisión de antecedentes y 1 semana para la preparación del protocolo

3. USP DQI mencionó que el protocolo analítico (aplicación de pruebas básicas o métodos compendiales) se determinará después del muestreo, en función de los costos y/o número de las unidades que se recojan.

4. USP DQI solicitó información sobre el Laboratorio Especializado de Análisis de la Universidad de Antioquia, considerando la posibilidad de usar sus servicios para el CC.

5. PNCM recomendó realizar el estudio en tres departamentos diferentes, y en un municipio dentro de cada departamento. Se seleccionaron los siguientes departamentos y municipios:

a. Departamento: Córdoba

i. En este departamento, PNCM no ha procedido a evaluar aún la calidad de los medicamentos antimaláricos
ii. Municipio: Tierralta
a. Alta frecuencia de brotes maláricos

b. Departamento: Antioquia
i. En la actualidad la mayor parte de los análisis de CC de los medicamentos antimaláricos del PNCM se ha realizado en este departamento.
ii. Municipio: Turbo: Costa Atlántica, en el Golfo de Urabá;
a. Alta incidencia de la malaria

c. Departamento: Chocó
i. Este es uno de los departamentos con alta incidencia de malaria. Además, gran parte de la población sufre dificultades socio-económicas, que pueden conducir a problemas de acceso y disponibilidad, e incentivar el comercio ilegal.
ii. Municipio de Quibdó

6. En el estudio se identificará también la aplicación de tratamientos no recomendados

Nota: Después de este viaje COHAN presentó la propuesta, USP DQI la estudió y devolvió una versión modificada, que actualmente está siendo evaluada por COHAN.

B) Actividades de monitoreo de calidad corrientes y proyectadas, en los sitios centinela

A continuación se detallan los aspectos más destacados de las minutas de las reuniones referentes al CC de medicamentos antimaláricos mediante el uso de Minilabs® de GPHF

1. Los principales problemas que surgieron en estas gestiones fueron los siguientes:
a. Caducidad de los estándares de referencia (ER) de GPHF
i. USP DQI puede ayudar en la adquisición de los ER necesarios, y destacó la necesidad de que haya una comunicación fluida para garantizar su pronta entrega. Sin embargo, si estas actividades continúan, la futura adquisición y gestión de ER y otros suministros de Minilab® deberán estar a cargo de PNCM.
a. Olga Muñoz enviará la lista de los ER necesarios para los Minilabs® de Cali y Medellín

b. Cantidad de unidades disponibles para los análisis de CC
i. USP DQI abordará esta cuestión con el PNCM, ya que es posible realizar pruebas básicas con una cantidad limitad de unidades.

c. Problemas logísticos debidos a:
i. Envío de muestras (financiero)
ii. Largas demoras en la recepción de los resultados de las pruebas de verificación o confirmación por parte del LOCM de INVIMA (de Colombia)
a. Los resultados de INVIMA tardan en llegar entre 3 a 4 meses

2. La mayor parte de los datos de CC se obtienen de las actividades realizadas en Medellín (Antioquia)
a. Se sugirió hacer el muestreo de medicamentos en Córdoba y enviarlos a Medellín para su análisis
i. Siendo Córdoba uno de los departamentos seleccionados para el estudio con COHAN, USP DQI recomendó hacerlo, dentro de lo posible, antes de que se inicie el estudio sobre el comercio ilegal. Esto podría rendir datos útiles para la selección de medicamentos durante el estudio.

3. Desde hace varios años el Minilab® de Cali (Valle del Cauca) no está funcionando debido a la falta de personal; sin embargo, las gestiones de monitoreo de calidad de los medicamentos

antimaláricos se reanudarán en breve con la reciente reincorporación de la persona a su cargo. En este sitio centinela se reciben muestras procedentes de tres departamentos:

a. Valle del Cauca
b. Cauca
c. Nariño

4. PNCM está preparando la próxima ronda de muestreo y análisis:
   a. Cali incluirá el muestreo de medicamentos del sector privado e informal
      i. Se evaluará el costo de los medicamentos para solicitar apoyo financiero a USP DQI para la compra de muestras
   b. En Antioquia (y en Córdoba) se incluirá el muestreo de los medicamentos, pero sólo del sector público

Objetivo 2: Reunión con el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA, que incluye la Autoridad Regulatoria de Medicamentos de Colombia y el LOCM) y otras partes interesadas

A) AC/CC en actividades de vigilancia de pos-tcomercialización

A continuación se presentan los aspectos más destacados de las minutas de esta reunión:

I) Los representantes de dos instituciones, el Instituto Nacional de Salud (INS) e INVIMA, están involucrados en las actividades de AC/CC de malaria a nivel nacional y se detallaron sus obligaciones en términos generales

1. El Dr. Pablo Chaparro explicó la participación del INS en cuanto a la vigilancia de la malaria
   1. Supervisión de los casos
   2. Diagnóstico
   3. Control de vectores
   4. Tratamiento (también bajo la responsabilidad del INVIMA)

   INS está comprometido en otras múltiples áreas de epidemiología
2. INVIMA está involucrado de la regulación y evaluación de la calidad en las áreas siguientes:
   a. Medicamentos
   b. Alimentos
   c. Productos básicos relacionados con la salud
   d. Materiales de limpieza doméstica e insecticidas
   e. Bancos de sangre
   f. Gases medicinales
3. Para el registro de medicamentos, en cuanto a su calidad, INVIMA requiere:
   a. Cumplimiento de BPM
   b. Certificado de CC del fabricante (nacional o extranjero)
   c. Metodología del CC

   El registro no requiere CC del INVIMA

II) Información general sobre LOCM

1. El CC de los medicamentos se lleva a cabo en:
   a. El laboratorio de INVIMA

b. En colaboración con los laboratorios de las Facultades de Farmacia de las siguientes universidades:
    i. Universidad Nacional
    ii. Universidad de Antioquía
    iii. Universidad Atlántica
    iv. Universidad de Cartagena
c. Mediante una Red Nacional de Laboratorios de las Secretarías Departamentales de Salud. Estos laboratorios se especializan en:
    i. Material clínico
    ii. Alimentos
    iii. Medicamentos
        a. Capacidad para el CC de medicamentos sólo en Bogotá, Barranquilla y Medellín

2. El LOCM efectúa pruebas de CC en todos los lotes recibidos por el Ministerio de Salud
    a. Para los programas de control y prevención de enfermedades, tales como:
        i. TB
        ii. Malaria
        iii. Lehishmaniasis

        Estos análisis usualmente los llevan a cabo los laboratorios que tienen contratos con INVIMA
    b. Los medicamentos que son provistos por el Fondo Estratégico (OPS)
    c. Donaciones
    d. Medicamentos esenciales no disponibles (medicamentos que no se comercializan en el país, o que se consiguen en cantidades insuficientes, pero que son indispensables e insustituibles para salvar la vida o para disminuir el sufrimiento de los pacientes)
    e. Medicamentos esenciales

    Generalmente los resultados de CC son provistos en 2 semanas

3. Como parte de sus responsabilidades el LOCM realiza la vigilancia de post-comercialización de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) en el mercado privado. Estos IFA se seleccionan de acuerdo a los siguientes criterios:
    a. Volumen de venta
    b. Riesgo e impacto en la salud
    c. Informes farmacológicos o de farmacovigilancia

    Durante el año 2008 se seleccionaron 20 IFAs, y en 2009, hasta el mes de mayo, se agregaron otros 5

    d. Las principales pruebas de CC son:
        i. Disolución
        ii. Valoración (Contenido de IFA)
        iii. Impurezas

4. En el sector privado los medicamentos también se evalúan a través del Programa Nacional de Muestreo de Calidad en los distintos niveles de la cadena de distribución.
    a. Responsabilidad de las Secretarías de Salud Departamental, con sus laboratorios propios o contratados
    b. INVIMA realiza solamente análisis de medicamentos que no cumplen el CC a nivel departamental
        i. Si el medicamento no pasa las pruebas de INVIMA, se toman nuevas muestras en las instalaciones de almacenamiento del fabricante

ii. Si los medicamentos sometidos a nuevas pruebas fracasan, se aplican medidas correctivas

c. El número de IFAs muestreados en los últimos años fueron 2 en 2004; 7 en 2005; 16 en 2006, 11 en 2007, y 5 en 2008

5. LOCM interviene además en el CC de los medicamentos en los siguientes casos:
   a. Actuaciones judiciales
   b. Falsificaciones
   c. Fabricantes no autorizados
   d. Violación de patentes

6. A raíz de una resolución ministerial, el OMCL del INVIMA está en el proceso de fortalecer la Red Nacional de Laboratorios mediante el aumento del número de laboratorios con capacidad de CC de medicamentos. Este proceso se realiza en dos fases
   a. Fase 1
      i. Visita y diagnóstico de los laboratorios pertenecientes a
         a. Secciones de Departamentos de Salud
         b. Universidades
         c. Sector privado
      ii. Selección de los laboratorios que cumplan con los criterios preestablecidos
   b. Fase 2: Instrucción de personal en las especialidades necesarias
   Pablo Rincón y Efrén Bohórquez (del OMCL de INVIMA) expresaron interés en implementar la capacitación en pruebas básicas (con Minilabs®) hasta que los laboratorios de la red estén completamente equipados y en condiciones de realizar análisis compendiales.

III) Desarrollo de procedimientos operativos que garanticen la calidad de los medicamentos antimaláricos

1. El PNCM envió a USP DQI un borrador del manual de procedimientos referentes a los sistemas de gestión de suministros y AC/CC de antimaláricos, de acuerdo a lo establecido durante el taller patrocinado por MSH/SPS, OPS y USP DQI en Bogotá en mayo de 2008 .
2. USP DQI revisó el manual y recomendó la clara identificación y descripción de los procesos de CC en toda las etapas relevantes de la cadena de suministros.
3. El PNCM está trabajando en una versión actualizada, que será enviada a USP DQI para su revisión.

B) Propuesta para ampliar la capacidad de CC mediante pruebas analíticas básicas eficaces, rápidas y rentables (Enfoque de Tres Niveles para Asegurar la Calidad de los Medicamentos)

A continuación se presentan los aspectos más destacados de las minutas de la reunión:

1. Víctor Pribluda, de USP DQI, presentó el "Enfoque de Tres Niveles para Asegurar la Calidad de los Medicamentos" (Ver Anexo 7).
2. Los representantes de INVIMA y de OPS lo consideraron como una alternativa muy útil para los programas de salud del MSP (TB, Chagas, lehishmaniasis y lepra), en particular a causa de lo siguiente:
   a. Condiciones de almacenamiento de los medicamentos: infraestructura deficiente, especialmente en determinados sectores geográficos, lo que aumenta el riesgo de deterioro de la calidad de los medicamentos.

i. Problemas a todo nivel: central, departmental y municipal

b. Problemas con medicamentos introducidos ilegalmente a través de fronteras internacionales

3. USP DQI indicó que actualmente el Minilab ® no tiene estándares para medicinas utilizadas en Chagas, Lehishmaniasis o Lepra. Sin embargo, si existiera demanda se podrían desarrollar métodos analíticos básicos para estos medicamentos, que podrían incorporarse después a las actividades de vigilancia de post-comercialización de rutina, para ampliar la capacidad de CC de Colombia.

a. INVIMA o MPS enviará información (nombre, formas farmacéuticas) sobre medicamentos utilizadas para esas enfermedades

4. OPS y USP DQI propusieron utilizar los Minilabs® existentes en Cali y Medellín para incluir el análisis de CC de los medicamentos antituberculosos. Para su correcta implementación será de suma importancia coordinar el uso de los Minilabs ® con PNCM. USP DQI expresó también la posibilidad de prestar asistencia a través de SAIDI. USP DQI hará un seguimiento con las partes interesadas pertinentes durante el primer trimestre del año fiscal de 2010.

C) Farmacovigilancia de medicamentos antimaláricos en Colombia

A continuación se presentan los aspectos más destacados de las minutas de la reunión:

1. La farmacovigilancia está incluida en las responsabilidades de INVIMA.

a. En la actualidad existen acuerdos entre INVIMA, el Ministerio de Protección Social y la OPS para coordinar los esfuerzos en apoyo de farmacovigilancia en el programa de malaria, en las siguientes áreas

i. Capacitación de los microscopistas

ii. Informes de Eventos Adversos de Fármacos (ADEs)

iii. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia

2. OPS, INVIMA y el Ministerio de Salud Pública acordaron solicitar el apoyo de la USP DQI para realizar un estudio activo de FV para los medicamentos antimaláricos en los departamentos de Chocó y Antioquía.

a. Los medicamentos antimaláricos utilizados incluyen

i. Coartem

ii. Primaquina

iii. Cloriquina

iv. Quinina (tabletas)

b. USP DQI dará seguimiento en Colombia con el personal adecuado y las partes interesadas

Objetivo 3: Reunión con el LOCM (INVIMA) para estudiar mejoras en su Sistema de Gestión de Calidad

A continuación se presentan los aspectos más destacados de las reuniones y las recomendaciones que se formularon.

7. En la actualidad el OMCL en INVIMA tiene el apoyo de una consultoría con la "Corporación Metrológica de Calidad, Lda" (CMC).
   d. CMC tuvo un acuerdo de colaboración con USAID, desde octubre de 2006 a junio de 2007, para la evaluación de los laboratorios públicos, especialmente los del sector alimentario.

e. Apoya actividades relacionadas con el Acuerdo de Libre Comercio entre Colombia y EE.UU.
f. Brinda apoyo para diferentes tipos de acreditación en organizaciones públicas y privadas

8. INVIMA tiene una consultoría con CMC para laboratorios de Medicamentos y Alimentos por 2 años con el objetivo de obtener la acreditación ISO:EIC 17025:2005
9. CMC ofrece a INVIMA dos tipos de capacitación
   c. 120 horas de enseñanza académica (clases) para la capacitación de personal seleccionado dentro de las siguientes áreas:
      iii. Aumentar la capacidad de auditores internos
      iv. Conocer el proceso de implementación de medidas correctivas
   d. Capacitación virtual mensual. Treinta horas de video-conferencias para todo el personal relacionado con:
      vi. Norma ISO 17025
      vii. Norma ISO 9001
      viii. Metrología
      ix. Temperatura (principios de termodinámica relacionados con las mediciones de temperatura)
      x. Auditorías
10. En marzo de 2009 INVIMA tuvo una auditoría basada en la norma ISO 17025
   c. USP DQI explicó el apoyo prestado a CNCC (Laboratorio Nacional de Control de Medicamentos de Perú que recientemente recibió la acreditación ISO:EIC 17025:2005 de ACLASS) y sugirió la prestación de un apoyo similar a INVIMA
      ii. USP DQI estudiará con INVIMA y CMC los pasos adecuados a seguir para brindar ese apoyo
   d. Pablo Rincón (Coordinador de LOCM) enviará lo siguiente:
      iii. El informe de auditoría externa y la evaluación de CMC
      iv. El plan de implementación elaborado después de la pasantía en los laboratorios de la USP durante los meses de junio a septiembre de 2008

5. INVIMA aspira a obtener la acreditación de la norma ISO 17025 hacia fines del año calendario de 2010
   f. El "Organismo Nacional de Acreditación de Colombia (ONAC) será el organismo de acreditación
   g. En la actualidad, las acreditaciones otorgadas por la ONAC no son reconocidas en los países de América (InterAmerican Accreditation Cooperation o IAAC, por sus siglas en inglés) ni a nivel internacional (International Laboratory Accreditation Cooperation o ILAC, por sus siglas en inglés) Nota: Para que las acreditaciones de ONAC obtengan reconocimiento internacional, ONAC tendrá que ser signataria de un Acuerdo de Mutuo Reconocimiento con IAAC o ILAC.
   h. Pablo Rincón mencionó que si ONAC no firma un Acuerdo de Mutuo Reconocimiento con IAAC o con ILAC hasta diciembre de 2010, INVIMA estudiará la posibilidad de contratar a ACLASS, organismo de acreditación de reconocimiento internacional, para obtener la acreditación de la norma ISO: EIC 17025:2005
   i. En cuanto a su laboratorio de físico-química, INVIMA espera ser acreditado para las siguientes pruebas:
   j. En cuanto al laboratorio de microbiología, INVIMA espera ser acreditado para las siguientes pruebas:

i. Límites microbianos
ii. Esterilidad
iii. LAL

6. LOCM de INVIMA se encuentra actualmente ubicado dentro del predio del Instituto Nacional de Salud

b. Existen planes de ampliación y de crear nuevos laboratorios de físico-química y de microbiología
   i. INVIMA solicitó información a la USP DQI sobre la construcción de laboratorios dentro del cumplimiento de la norma ISO 17025

Annex 3

Proceedings of Meetings in Ecuador

Participants at the various meetings in Ecuador are listed in Annex 5

Objective 1: Meet with the Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria (SNEM) and the Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez" (INHMT)

The following topics were addressed during this meeting:

1) Proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests (Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines)
2) Advances on development of operational procedures to ensure the quality of malaria medicines throughout the entire distribution chain
3) Current and future QC monitoring activities at sentinel sites
4) USP DQI support to OMCL

The following are highlights of the meeting proceedings and recommendations:

A) QA/QC medicines

1. USP DQI presented the Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines (See Annex 7).
2. SNEM representatives agreed on the convenience of its implementation during management of malaria medicines.
3. Dr. Raúl Veloz, SNEM Director, presented an overview of the procedures described in the "Manual of Policies for the Management of Malaria Medicines", which had not previously reviewed by USP DQI.
4. Currently the "Instituto Nacional de Contratación Pública" is in charge of procuring medicines in the public sector in Ecuador.
   a) During the procurement tender, the Ministerio de Salud Publica (MSP, Ecuador's MOH) pre-approvess prospective manufacturers
      i. Medicines are required to be registered at INHMT prior to procurement
      ii. Registration requires cGMP certification (nation or foreign)
      iii. Distributors need to comply with GSP
   b) All lots of medicines from the selected manufacturer are sampled from the MSP storage facilities and analyzed by the INHMT
      i. Dissolution test is performed in all medicines. If there is no dissolution procedure in the registration dossier, manufacturers need to validate a dissolution methodology for the analyses at the INHMT
   c) Medicines are stored at central storage facilities for approximately one week before being shipped to provincial storage twice a year. From the provincial storage medicines are distributed to the Health Unit every 3 to 4 months.
      i. At the central storage facilities the only type of QC analysis that is performed is visual and physical inspection.
5. INHMT has the responsibility to regulate the national pharmaceutical market, including QC analysis
6. The various departments under Registro y Control Sanitario (Registration and Sanitary Control) are:

a) Medicines (OMCL)
b) Processed foods
c) Pharmacology
d) Toxicology
e) Water
f) Cosmetics and household sanitary products
g) Insecticides
h) Sanitary microbiology
i) Control of biological products

7. The OMCL provides pre-distribution QC for medicines procured by:
   a) Ministry of Health
   b) Social Security (Instituto Ecuatoriano de Seguro Social)
   c) Police hospital
8. In the private sector, the OMCL performs QC only in cases such as:
   i. Formal complains
   ii. Hospitals may send medicines based on suspicions of quality problems

B) Visit to the OMCL

1. The laboratory director, Dr. Bolivar Gonzalez, offered a rapid tour to the facilities and the following indicate USP DQI's main observations:
   a) The building is in very poor conditions with lack of proper temperature control and there is exposure to outside environment, including light, heat and humidity
   b) During the laboratory tour it was also evident that there is improper storage for flammable solvents.
   c) Following recommendation provided by USP DQI during a laboratory training in August 2008, USP DQI verified that all instruments have a log book that is being utilized adequately.
2. According to the Director, there is a political commitment to improve conditions and build a new facility for the OMCL and the QC laboratory for biological products.
3. INHMT requested from USP DQI:
   a) To send information on building requirements for laboratories operating under ISO 17025 standards for the OMCL and the QC laboratory for biological products
   b) Assistance for supplies to HPLC equipment

C) Quality Monitoring Activities at Sentinel Sites

1. The prevalence of malaria in Ecuador is low (4,490 and 496 diagnosed cases of *P. Vivax* and *P. Falciparum* respectively in 2008)
2. Minilab® activity reports have not been provided to USP DQI since 2006; however, SNEM has been performing some sampling and analysis of antimalarial medicines utilizing basic tests. The following highlights the quality monitoring activities at sentinel sites:
   a. In 2008 sampling was performed in the Esmeralda province, but the QC data report was not shared with USP DQI and samples were not sent for verification/confirmation testing (Note: Subsequent to this trip SNEM did not provide the QC data report for sampling in Esmeralda - 2008)
   b. In 2009 sampling was performed in the El Oro Province, both in the public and the private sectors, but the QC data report was not shared with USP DQI
      i. All samples passed basic tests and selected samples are currently at the INHMT for verification/confirmation testing

(Note: Subsequent to this trip SNEM sent USP DQI the QC data report for sampling in El Oro – 2009. This report did not include results from verification/confirmation testing).

3. The following describes the responsibility of national stakeholders regarding implementation of corrective actions for medicines of poor quality:
   a) Public sector: SNEM is responsible for withdrawing medicines when medicines fail QC analysis
   b) Private sector: SNEM has no mandate to withdraw poor quality medicines in the private sector and it was not clear who has that responsibility.
      i. During a meeting with INHMT Director, Dr. Telmo Fernandez, he recommended contacting the Director Provincial de Salud (Provincial Health Director) and asking for advice from the Legal Department on how to proceed when medicines of poor quality or with no-valid registration are identified in the private sector.

Objective 2: Meet with PAHO, SNEM and Ministerio de Salud Publica (Ecuador's Ministry of Health)

The purpose of these meetings was:

1) Coordination of future activities
2) Proposal to expand QC capabilities utilizing effective, rapid, and cost-effective basic analytical tests (Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines)

The following are highlights of the meeting proceeding:

Meeting with PAHO

1. PAHO has an active role in Ecuador in supporting health programs and MPS initiatives.
2. The meeting with Dr. Catalina Yepes, from PAHO, was to ensure that proper coordination is established for the support of future collaborations between USP DQI and the MSP
   a) PAHO and SNEM will coordinate activities to expand, if necessary, the use of basic tests utilizing Minilabs® for other health programs

Meeting at the MSP

1. USP DQI presented the 'Three-Level Approach for Ensuring the Quality of Medicines'.
2. All MSP representatives expressed interest in including the three-level approach for other Health Programs, and also for central storage facilities for medicines provided free of charge by the MSP, such as:
   a) AB
   b) Anti-inflammatory
   c) Multi-vitamins
   d) Anti-parasites
3. USP DQI was requested to send information on Minilab® capabilities and will follow up on possible support for these activities with Dra. Silvia Alvarez, from the Sistema Unico de Gestión de Medicamentos (Single System for the Management of Medicines)

Anexo 3

Minutas de las Reuniones en Ecuador

En el Anexo 5 se listan los participantes de las diversas reuniones en Ecuador

Objetivo 1: Reunirse con el Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria (SNEM) y el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez" (INHMT)
Los siguientes tópicos se trataron durante esta reunión:

5) Propuesta para ampliar la capacidad de CC utilizando pruebas analíticas básicas eficaces, rápidas y rentables (Enfoque de Tres Niveles para Asegurar la Calidad de los Medicamentos)
6) Avances en el desarrollo de procedimientos operativos para garantizar la calidad de los medicamentos antimaláricos en todas las etapas de la cadena de distribución
7) Actividades de monitoreo corrientes y proyectadas de CC en los sitios centinela
4) Apoyo de USP DQI a LOCM

Los siguientes son los aspectos más destacados de las minutas de las reuniones y las recomendaciones formuladas:

A) AC/CC de medicamentos

9. USP DQI presentó el Enfoque de Tres Niveles para Asegurar la Calidad de los Medicamentos (Ver Anexo 7).
10. Los representantes de SNEM reconocieron la conveniencia de su aplicación durante la gestión referente a la gestión de los medicamentos antimaláricos.
11. El Dr. Raúl Veloz, Director de SNEM, presentó una revisión de los procedimientos descritos en el “Manual de Políticas de Gestión de Medicamentos Antimaláricos”, el cual no había sido recibido previamente por USP DQI.
12. En la actualidad el “Instituto Nacional de Contratación Pública” es la entidad a cargo de la adquisición de medicamentos en el sector público en Ecuador.
    d) Durante el proceso de licitación, el Ministerio de Salud Pública (MSP) pre-aprueba a los fabricantes potenciales
        iv. Se requiere que los medicamentos estén registrados en INHMT, antes de ser adquiridos
        v. El registro requiere la certificación de BPM (nacional o extranjera)
        vi. Los distribuidores deben cumplir con las BPA
    e) Se muestrean todos los lotes de medicamentos provenientes de los fabricante seleccionados, en las instalaciones de almacenamiento del MSP y luego INHMT realiza su análisis
        ii. Todos los medicamentos son sometidos a pruebas de disolución. Si en el expediente de registro no hubiera ningún procedimiento sobre disolución, los fabricantes deben validar una metodología de disolución para los análisis que realice el INHMT
    f) Los medicamentos se almacenan en instalaciones de almacenamiento central durante aproximadamente una semana antes de ser enviados a los almacenamientos provinciales dos veces al año. Desde los almacenamientos provinciales se distribuyen los medicamentos a la Unidad de Salud cada 3 a 4 meses.

ii. En las instalaciones del almacenamiento central el único tipo de CC que se realiza es la inspección visual y física.

13. INHMT tiene la responsabilidad de regular el mercado farmacéutico nacional, incluyendo análisis de CC.
14. Los diversos departamentos que actúan bajo el Registro y Control Sanitario son:
    j) Medicamentos (LOCM)
    k) Alimentos procesados
    l) Farmacología
    m) Toxicología
    n) Agua
    o) Cosméticos y productos higiénicos
    p) Plaguicidas
    q) Microbiología sanitaria
    r) Control de Productos Biológicos
7. El LOCM suministra servicios de CC de los medicamentos adquiridos por:
    a) Ministerio de Salud
    b) Instituto Ecuatoriano de Seguro Social
    c) Hospital de Policía
8. En el sector privado, LOCM realiza el CC sólo en casos tales como:
    a. Quejas formales
    b. Hospitales, que pueden enviar medicamentos cuando existen sospechas relacionadas a problemas de calidad

B) Visita al LOCM

1. El director del laboratorio, el Dr. Bolívar González, ofreció una rápida visita a las instalaciones y lo que figura a continuación indica las principales observaciones de USP DQI:
    a) El edificio está en muy malas condiciones debido a la falta de control de la temperatura y a su exposición a la intemperie, lo que incluye luz, calor y humedad
    b) Es evidente también el almacenamiento inapropiado de disolventes inflamables.
    c) A raíz de la recomendación proporcionada por USP DQI durante un entrenamiento de laboratorio en agosto de 2008, la USP DQI verificó que todos los instrumentos tienen un libro de registro el que se lo utiliza adecuadamente.
2. Según el Director, existe un compromiso político para mejorar las condiciones y construir una nueva instalación para el LOCM y un laboratorio de control de calidad de productos biológicos.
3. INHMT pidió a la USP DQI lo siguiente:
    a) Envío de información sobre los requisitos para la construcción de laboratorios conformes a la norma ISO 17025 para el LOCM y el laboratorio de control de calidad para productos biológicos
    b) Apoyo para el abastecimiento de equipos de HPLC

C) Actividades de Monitoreo de Calidad en Sitios Centinela

1. La prevalencia de la malaria en Ecuador es baja (4.490 y 496 casos diagnosticados de *P. vivax y P. falciparum*, respectivamente, en 2008)
2. Los informes de las actividades del Minilab® no se han provisto a la USP DQI desde 2006. Sin embargo, el SNEM ha realizado muestreo y análisis de medicamentos antimaláricos utilizando pruebas básicas. A continuación se destacan las actividades de vigilancia de calidad en los sitios centinela:

a. En 2008 en la provincia de Esmeralda se realizó un muestreo, pero no se compartió el informe de control de calidad con la USP DQI y no se enviaron muestras para la verificación o confirmación de pruebas (Nota: Después de este viaje SNEM no proporcionó el informe sobre los datos de control de calidad acerca de la toma de muestras en Esmeralda - 2008)

b. En 2009 se realizaron muestreos en la Provincia de El Oro, tanto en el sector público como en el privado, pero el informe de CC no fue compartida con la USP DQI

i. Todas las muestras pasaron las pruebas básicas y muestras seleccionadas se encuentran actualmente en la INHMT para la verificación/confirmación de las mismas (Nota: Después del, el SNEM envió a USP DQI un informe sobre los datos de CC sobre la toma de muestras en El Oro - 2009. En este informe no se incluyen los resultados de pruebas de verificación/confirmación realizados por el LOCM).

3. A continuación se describe la responsabilidad de las partes interesadas nacionales en relación a la aplicación de medidas correctoras para los medicamentos de mala calidad:

a) Sector público: SNEM es responsable de retirar los medicamentos cuando no pasan el análisis de CC

b) Sector privado: SNEM no tiene autoridad para retirarlos en el mercado privado y no tenían claro en quien recae la responsabilidad en retirar los medicamentos de mala calidad en dicho sector

i. Durante una reunión con el Director de INHMT, Dr. Telmo Fernández, el funcionario recomendó ponerse en contacto con el Director Provincial de Salud y solicitar el asesoramiento del Departamento Legal sobre la forma de proceder en casos de identificarse en el sector privado medicamentos de mala calidad o sin un registro válido.

Objetivo 2: Reunión con OPS, SNEM y el Ministerio de Salud Pública de Ecuador

El objetivo de estas reuniones fueron los siguientes:

1) Coordinación de actividades futuras

2) Propuesta para ampliar la capacidad de realizar CC utilizando pruebas básicas rápidas, eficaces y rentables (Enfoque de Tres Niveles para Asegurar la Calidad de los Medicamentos)

A continuación se destacan los temas de mayor importancia tratados durante la reunión:

Reunión con OPS

1. OPS tiene un papel activo en Ecuador en lo referente al apoyo a los programas de salud e iniciativas del MSP.

2. La reunión con la Dra. Catalina Yepes, de la OPS, se realizó para garantizar que se establezca la debida coordinación para el apoyo de futuras colaboraciones entre USP DQI y el MSP

a) OPS y SNEM se encargarán de coordinar las actividades para ampliar, si fuera necesario, el uso de pruebas básicas para la utilización de Minilabs® en otros programas de salud

Reunión en el Ministerio de Salud Pública

1. USP DQI presentó el "Enfoque de Tres Niveles para Asegurar la Calidad de los Medicamentos".

2. Todos los representantes de MSP expresaron interés en la inclusión del enfoque de tres niveles para otros Programas de Salud, así como para instalaciones centrales de almacenamiento de medicamentos suministrados gratuitamente por el MSP, por ejemplo:

a) AB

b) Anti-inflamatorios

c) Multivitamínicos
d) Antiparasitarios
3. Se solicitó a USP DQI que enviara información acerca de las capacidades del Minilab® y la Dra. Silvia Alvarez hará un seguimiento de un posible apoyo a estas actividades, desde el Sistema Único de Gestión de Medicamentos.

Annex 4

List of Participants

Lima, Peru – May 20-23, 2009

May 20, 2009 – DIGEMID – Pharmacovigilance Meeting

Participant	Institution
Silvia Alvarez	DIGEMID - DAUM
Elizabeth Carmelino Garcia	DIGEMID - DCVS
Flor Espinoza Galindo	DIGEMID - DCVS
Vicky Flores	DIGEMID - DCVS
Marisa Papen	DIGEMID - CONTRAFALME
Victor S. Pribluda	USP DQI

May 20, 2009 – DIGEMID – SISMED Presentation and QA/QC Discussion Meeting

Participant	Institution
Jeanette Olivos	DIGEMID - DAUM
Elizabeth Carmelino Garcia	DIGEMID - DCVS
Flor Espinoza Galindo	DIGEMID - DCVS
Vicky Flores	DIGEMID - DCVS
Marisa Papen	DIGEMID - CONTRAFALME
Maruja Crisante	DIGEMID - DAUM
Ana Maria Navarro Vela	MINSA
Doris Rojas	MINSA
Gladys Quilla Medina	MINSA
Victor S. Pribluda	USP DQI

May 21, 2009 – MINSA – Meeting with NMCP (National Sanitary Strategy for Prevention and Control of Metaxenic Diseases and Other Vector Borne Diseases)

Participant	Institution
Yenny Herrera	MINSA
Nancy Hernandez	MINSA
Jeanette Olivos	DIGEMID - DAUM
Vicky Flores	DIGEMID - DCVS
Victor S. Pribluda	USP DQI

May 22, 2009 – DIGEMID – Meeting with General Director of DIGEMID

Participant	Institution
Victor Dongo Zegarra	DIGEMID – General Director
Leandro Huyano Falconi	DIGEMID – ASSESSMENT TEAM TO GENERAL DIRECTION
Lidia Luz Castillo	DIGEMID - ASSESSMENT TEAM TO GENERAL DIRECTION
Laura Cerón Aragón	DIGEMID – ASSESSMENT TEAM TO GENERAL DIRECTION
Elizabeth Carmelino Garcia	DIGEMID - DCVS
Flor Espinoza Galindo	DIGEMID - DCVS
Victor S. Pribluda	USP DQI

May 22, 2009 – DIGEMID – SI DIGEMID Presentation and Discussion Meeting

Participant	Institution
Alfredo Córdova	DIGEMID – IT TEAM
Wagner Espejo Peña	DIGEMID – IT TEAM
Victor Carbajal	DIGEMID – IT TEAM
Carlos Pachas Bozo	DIGEMID – IT TEAM
Elizabeth Carmelino Garcia	DIGEMID - DCVS
Flor Espinoza Galindo	DIGEMID - DCVS
Victor S. Pribluda	USP DQI

May 22, 2009 – CNCC – Meeting to Discuss CNCC Support to USAID Programs

Participant	Institution
Ruben Tabuchi Matsumoto	CNCC
Ofelia Villalba	CNCC
Freddy Mostacero	CNCC
Elizabeth Carmelino Garcia	DIGEMID - DCVS
Flor Espinoza Galindo	DIGEMID - DCVS
Victor S. Pribluda	USP DQI

May 23, 2009 – USAID Debrief Meeting

Participant	Institution
Jaime Chang	USAID
Victor S. Pribluda	USP DQI

Annex 5

List of Participants

Colombia – May 25-27, 2009

Medellín, May 25, 2009 – Meeting with NMCP and COHAN to Discuss AMI Activities and Coordinate Study on Availability and QC of Medicines in the Private and Informal Sector

Participant	Institution
Lesly Bustamante Torres	COHAN
Silvia Gomez	COHAN
Olga Lucía Muñoz Sierra	LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PUBLICA DE ANTIOQUIA - DSSA
José Pablo Escobar	PAHO/WHO Colombia
Yenifer Hinestroza	MSH
Victor S. Pribluda	USP DQI

Bogotá, May 26, 2009 – Meeting at INVIMA to Discuss QA/QC of Medicines and Prospective Pharmacovigilance Studies

Participant	Institution
Ana Graciela Criado	INVIMA - ASSESSMENT TEAM TO GENERAL DIRECTION
Rafael Perez	INVIMA - ASSESSMENT TEAM TO GENERAL DIRECTION
Pablo Rincón Rincón	INVIMA - OMCL
Pablo Chaparro	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
María Cristina Latorre Torres	PAHO/WHO Colombia
José Pablo Escobar	PAHO/WHO Colombia
Victor S. Pribluda	USP DQI

Bogotá, May 27, 2009 – Meeting at the OMCL (INVIMA) to Discuss QA/QC of Medicines and OMCL QMS

Participant	Institution
Pablo Rincón Rincón	INVIMA - OMCL
Efrén Bohorquez	INVIMA - OMCL
Orlando Cedeña Tamayo	CORPORACION METROLOGIA Y CALIDAD Lda.
Gina Diaz	UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
Victor S. Pribluda	USP DQI

Annex 6

List of Participants

Ecuador – May 28-29, 2009

Guayaquil, May 28, 2009 – Meetings with SNEM and INHMT to Discuss AMI Activities and QA/QC of Malaria Medicines

Participant	Institution
Raúl Veloz	SNEM
José Sucre Dávila Vazquez	SNEM
Enrique Castro	SNEM
Jorge Vera	SNEM
Renato Gimenez	SNEM
Mercy Silva	SNEM
Fredy Quinini	SNEM
Bolívar González	INMHT
Marta Reyes	INMHT
Telmo Fernandez Ronquillo (Individual Meeting with V. Pribluda)	INMHT
Victor S. Pribluda	USP DQI

Guayaquil, May 28, 2009 – Meeting with PAHO and SNEM to Coordinate Future Activities

Participant	Institution
Raúl Veloz	SNEM
Catalina Yépes Silva	PAHO/WHO Ecuador
Victor S. Pribluda	USP DQI

Quito, May 29, 2009 – Meeting at MSP to Discuss Strengthening of QA/QC Systems

Participant	Institution
Silvia Alvarez	MSP
Luis Reyes	MSP
Gustavo Guerra	MSP
José Sucre Dávila Vazquez	SNEM
Victor S. Pribluda	USP DQI

Annex 7

Enfoque de Tres Niveles para Control de Calidad

U.S. PHARMACOPEIA
DRUG QUALITY AND INFORMATION PROGRAM

Enfoque de Tres Niveles para Control de Calidad

Víctor S. Pribluda, Ph.D.
Gestor de Programas en América Latina
Farmacopea de los Estados Unidos de América
Programa de Calidad e Información de Medicamentos

USAID

Resumen de la Presentación

USP Drug Qual ty and Information Program

- Actividades de USP DQI en América Latina
- Calidad de Medicamentos y uso de GPHF Minilab®
- Pruebas Básicas
- Enfoque de Tres Niveles para Control de Calidad

USAID

Iniciativa para la Malaria en la Cuenca del Amazonas - AMI

USP Drug Quality and Information Program

- **RAVREDA:** Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia de los antimalár cos (2001)
- **AMI:** In ciativa para la Malaria en la Cuenca del Amazonas
  - Establecida en 2001 por USAID
  - Soporte financiero a RAVREDA y fortalecer los programs nacionales de control de malaria
  - Socios internacionales
    - Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)
    - Links Media
    - Organización Panamericana de la Salud (OPS)
    - Research Triangle Institute (RTI)
    - Strengthening Pharmaceutical Systems, Management Science for Health (MSH/SPS)
    - Programa de Calidad e Información de Medicamentos de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP DQI)

USAID

Iniciativa para la Malaria en la Cuenca del Amazonas - AMI

USP Drug Qual ty and Information Program

- **Objetivos de AMI**
  - Mejorar el control de la malaria a nivel sub-regional para disminuir la morbilidad y mortalidad a nivel nacional
  - Implementación por los PNCM de procedimientos operativos acordes con buenas prácticas
- **Areas de Trabajo**
  - Monitoreo de resistencia (*in vivo* e *in vitro*)
  - Implementación de políticas de tratamiento
  - Calidad del diagnóstico
  - Acceso y uso de medicamentos
  - Calidad de medicamentos
  - Control vectorial

USAID

Iniciativa para la Malaria en la Cuenca del Amazonas - AMI

USP Drug Quality and Information Program

- **USP DQI se asocia a AMI en el año 2002**
  - Identificar necesidades de AC y CC
  - Fortalecer AC y CC a nivel central
  - Establecer un sistema de CC en los sitios centinela
- **Actividades de USP DQI desde el año 2003**
  - Entrenamiento del personal de los LOCM de todos los países de AMI
  - Fortalecimiento de los LOCM en Bolivia, Colombia, Ecuador, Guyana, and Peru
  - Entrenamiento del personal de los LOCM y de campo de todos los países, en técnicas de muestreo y uso de GPHF Minilab®
- **Los Minilab® son operativos en todos los países**
  - Aproximadamente 1500 muestras analizadas

USAID

Iniciativa Sudamericana para las Enfermedades Infecciosas - SAIDI

USP Drug Qual ty and Information Program

USAID estableció SAIDI en el año 2003

- **Programa regional para Bolivia, Paraguay y Perú**
- **Iniciativa de colaboración de socios internacionales**
  - Alianza para el Uso Prudente de Antibióticos (APUA)
  - Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)
  - Links Media
  - Unidad de Enfermedades Infecciosas de OPS
  - Strengthening Pharmaceutical Systems, Management Science for Health (MSH/SPS)
  - Programa de Calidad e Información de Medicamentos de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP DQI)

USAID

Iniciativa Sudamericana para las Enfermedades Infecciosas - SAIDI

USP Drug Quality and Information Program

- **Objetivo**

  Prevenir y controlar el desarrollo de resistencia antim crobiana, con un énfasis particular en tuberculosis

- **Enfoque de SAIDI**

  Desarrollar en conjunción con las partes interesadas nacionales un programa específico y sostenible, adaptado a las condiciones y necesidades de cada país (Marco Lóg co)

USAID

Iniciativa Sudamericana para las Enfermedades Infecciosas - SAIDI

USP Drug Qual ty and Information Program

Actividades de USP DQI

- **Asesoramiento y fortalecimiento de LOCM**
  - Entrenamientos e insumos
  - Estímulo de colaboraciones sur-sur
- **Asesoramiento y fortalecimiento de ARMs**
  - Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución
  - Vigilancia post-comercialización
  - Prácticas de registro computarizadas (SIAMED)
- **Coordinación de muestreo y análisis**
  - Antibióticos y medicamentos para TB
  - Uso de métodos compendiales

USAID

Calidad de Medicamentos

USP Drug Quality and Information Program

La calidad de los medicamentos se evalúa en base a estándares establecidos por:

- **Farmacopeas reconocidas internacionalmente**
  - USP, BP, JP, IP y EP
- **Farmacopeas oficiales nacionales**
- **Metodología del fabricante**

USAID

Calidad de Medicamentos

USP Drug Qual ty and Information Program

Atributos Críticos de Calidad:

- **Etiquetado y Envase**
- **Identidad**
- **Ensayo / Valoración**
- **Desintegración**
- **Impurezas**
- **Disolución**
- **Uniformidad**
- **Esterilidad**

USAID

Calidad de Medicamentos

USP Drug Quality and Information Program

- **Falsificado (counterfeit)**
  - Medicamento que de un modo deliberado provee información incorrecta de identidad, contenido y/u origen
- **Sub-estándard**
  - Producto de marca o genérico que no cumple con los estándares oficiales correspondientes a identidad, pureza, contenido, envase y/o etiquetado, entre otros atributos

USAID

Minilab® de GPHF

USP Drug Quality and Information Program

Una herramienta complementaria para el control de calidad

Metodología del Minilab®

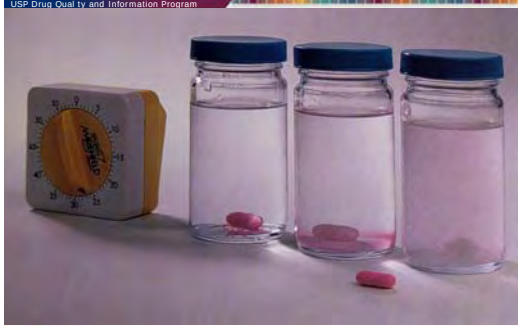
USP Drug Quality and Information Program

- **Inspección Visual y Física**
- **Pruebas Básicas**
  - Disintegración:
    - Proceso físico necesar o para la disolución
  - Cromatografía de Capa Delgada (CCD, TLC)
    - Identificación del Ingrediente Farmacéutico Activo (IPA)
    - Presencia de Impurezas
    - Evaluac ón Semi-cuantitativa del Contenido (rango de 20%)

USAID

Pruebas Básicas: Desintegración

USP Drug Qual ty and Information Program



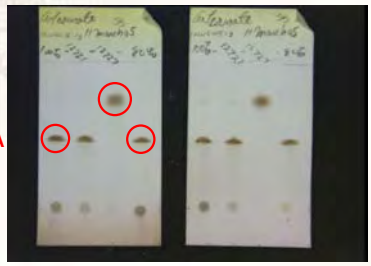
Pruebas Básicas: CCD

USP Drug Quality and Information Program

Fácil de Interpretar y Reproducible

No contiene IPA

Artesunato



USAID

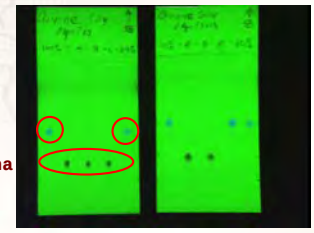
Pruebas Básicas: CCD

USP Drug Quality and Information Program

Fácil de Interpretar y Reproducible

No contiene IPA

Sulfato de Quinina



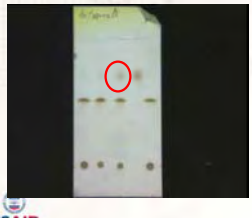
USAID

Pruebas Básicas: CCD

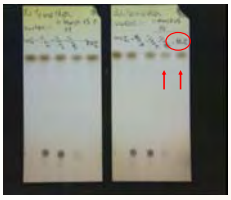
USP Drug Quality and Information Program

Fácil de Interpretar y Reproducible

Impureza
(Artesunato)



Contenido Bajo
(Artemeter)



USAID

Características del Minilab®

USP Drug Quality and Information Program

- Portátil
- Capacidad de Identificar Medicamentos Sub-estándar y Falsif cados
- Fácil de:
  - Usar
  - Interpretar
- Capac dad de Analizar:
  - Más de 40 Medicamentos de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS
  - Varias Muestras Simultáneamente
- Resultados Reproducibles
- Bajo Costo

Especificaciones del Minilab®

USP Drug Quality and Information Program

- Costo de ~US$ 5000 – 6000
- Contiene estándares, reactivos y solventes para correr un mínimo de 1000 muestras en CCD
- Contiene todo el equipo necesario de laboratorio
  - Manuales con metodología de análisis
  - 400 placas para CCD
  - Tubos de ensayo, probetas, vasos, pipetas, viales de vidr o, etc.
  - Técnicas de Detección

Especificaciones del Minilab®

USP Drug Quality and Information Program

Métodos y estándares de referencia para 43 medicinas incluidas en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS

- Antimalár cos
- Antiretrovirales
- Anti-TB
- Antibióticos
- Anti-inflamatorios

Estándares del Minilab®

USP Drug Quality and Information Program

Antimicrobials (12)	Antimalarials (10)	Antiretrovirals (7)	Non Antinfectives (7)
Amox cill n Ampicillin Cepha exin Chloramphenicol Ciprofloxacin Cloxacill n Erythromycin Metronidazole Phenoxymethylpen cill n Sulfamethoxazole Tetracycline Trimethoprim	Amodiaquine Artemether Artesunate Chloroquine Lumefantr ne Mefloqu ne Pr maquine Pyrimethamine Quin ne Sulfadoxine	D danosine Indinavir Lamivud ne Nevirapine Oseltamivir Stavudine Zidovudine	Acety salicylic acid Aminophy line Furosemide Glibenclamide Paracetamol Prednisolone Salbutamol
Anti-TB medicines (4)	**Anthelminthics (2)**	**Antifungals (1)**	
Ethambutol Isoniazid Pyrazinamide Rifampicin	Mebendazole Praziquantel	Griseofulvin	

Enfoque de Tres Niveles para Control de Calidad

USP Drug Quality and Information Program

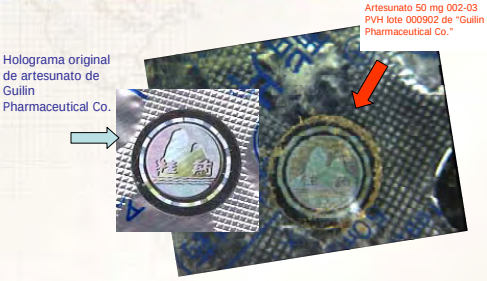
Nivel	Análisis	Pruebas	Objetivo	Sitio/Personal responsable del análisis
1	Inspección Visual y Física	Visuales: - Propiedades del etiquetado y el envase Físicas: - Aspecto, condiciones características físicas del medicamento	- Información insuficiente errónea y/o fraudulenta - Envase dañado - Daños y/o alteraciones del medicamento	Gerentes de CC en cada etapa del ciclo de vida del medicamento
2	Pruebas Básicas de Laboratorio	- Desintegración - Cromatografía de Capa Delgada	Cuatro atributos críticos de calidad - Identidad - Contenido - Impurezas - Desintegración	Gerente del Minilab® LOCM
3	Pruebas Compendiales	De acuerdo a: - Especificaciones del registro - Especificación farmacopeicas	Todos los atributos críticos de calidad	LOCM

Inspección Visual y Física

USP Drug Quality and Information Program

Inspección Visual y Física

USP Drug Quality and Information Program



Inspección Visual y Física

USP Drug Quality and Information Program

Falsificación "Perfecta" de Lamivudine (Hong Kong 2000)

Pruebas Básicas y Atributos Críticos de Calidad

USP Drug Quality and Information Program

Atributos Críticos de Calidad:

- Etiquetado y Envase
- Identidad
- Ensayo / Valoración
- Desintegración
- Impurezas
- Disolución
- Uniformidad
- Esterilidad

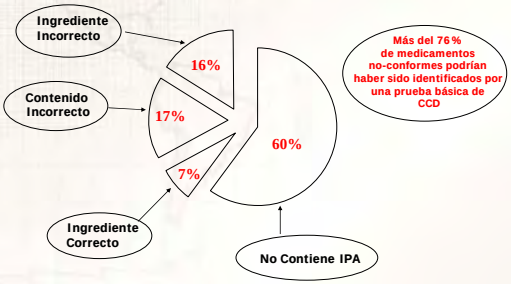
2

USAID

¿Cuán Efectivas son las Pruebas Básicas?

USP Drug Quality and Information Program

Porcentaje de no-conformidades en 325 muestras de un total de 771 medicamentos sub-estandard provenientes de una base de datos de la OMS recopilada entre 1982-1999. Incluye antibioticos, antimalaricos y antituberculosos de múltiples paises



Tres Niveles de CC y Atributos Críticos de Calidad

USP Drug Quality and Information Program

Atributos Críticos de Calidad:

- Etiquetado y Envase } 1
- Identidad
- Ensayo / Valoración
- Desintegración
- Impurezas
- Disolución
- Uniformidad
- Esterilidad

2 { Identidad, Ensayo / Valoración, Desintegración, Impurezas

3 { Etiquetado y Envase … Esterilidad

Minilab® vs. LOCM

USP Drug Quality and Information Program

MiniLab:

- Análisis no-compendial
- Laboratorio portátil
  - Equipo de bajo costo
  - Recursos humanos no especializados
- Procesamiento corto de resultados
- Análisis simple
- Costo bajo de análisis

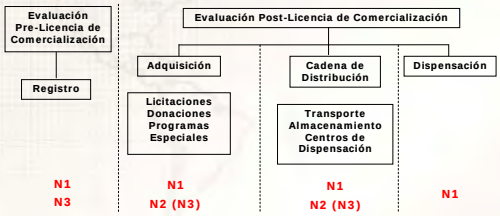
LOCM:

- Análisis compendial
- Laboratorio centralizado
  - Equipo costoso
  - Recursos humanos especializados
- Procesamiento largo de resultados
- Análisis complejo
- Costo alto de análisis

Pruebas Confirmatorias

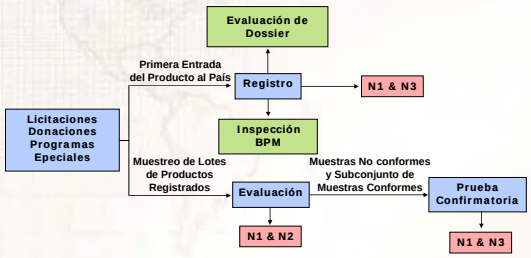
Enfoque de Tres Niveles en el Marco de AC

USP Drug Quality and Information Program



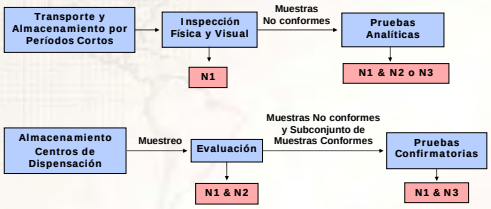
Enfoque de Tres Niveles: Adquisición

USP Drug Quality and Information Program



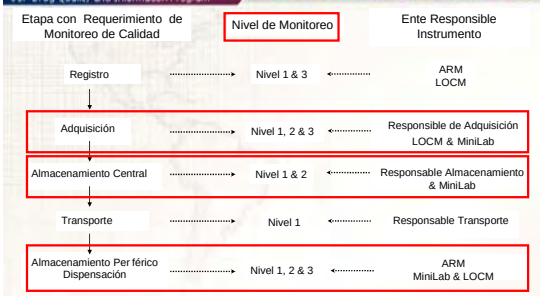
Enfoque de Tres Niveles: Cadena de Distribución

USP Drug Quality and Information Program



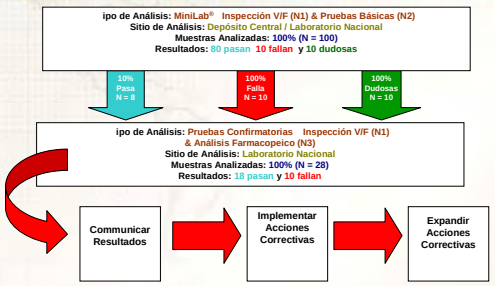
Tres Niveles de CC: ¿Dónde, Quién y Cómo?

USP Drug Quality and Information Program



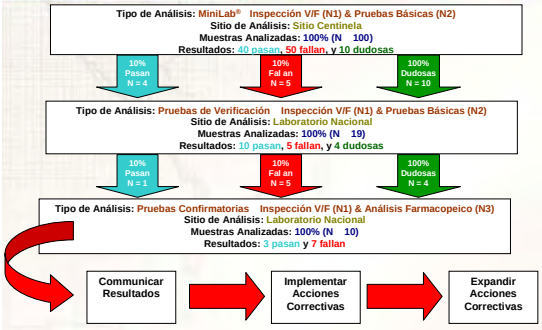
Dos Fases con Pocos Resultados No-conformes Pre-distribución, N = 100 Muestras

USP Drug Quality and Information Program



Tres Fases con Muchos Resultados No-conformes Vigilancia en el Mercado Periférico, N = 100 Muestras

USP Drug Quality and Information Program



Enfoque de Tres Niveles de CC: Conclusiones

USP Drug Quality and Information Program

- El enfoque de tres niveles permite de un modo:
  - Eficiente
  - Oportuno
  - Rápido
- Identificar medicamentos de mala calidad:
  - Para med cinas varias
  - En diferentes etapas de la cadena de suministro
  - En activ dades rutinarias de VPC
- Expandiendo el alcance de las actividades de CC y reduciendo la carga impuesta al LOCM

USP Drug Quality and Information Program

Falsificación

Fabricación

Venta al por mayor

Farmacia

USP Drug Quality and Information Program

¿Preguntas?

USAID

USP Drug Quality and Information Program

Muchas Gracias

USAID

This presentation 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. Pharmacopoeia Drug Quality and Information Program and do not necessarily reflect the views of the United States Government.