



BURGOS 2018

21 CONGRESO NACIONAL FARMACÉUTICO

Del 3 al 5 de octubre · Fórum Evolución



ASEGURAMIENTO DE CALIDAD DE APIs Y LA ALERTA DEL VALSARTAN

Encinas San Martín, Juan Pablo.
Farmacia Dr. Encinas, Villablino. León.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Más del 80% de los fabricantes de APIs (Principios activos farmacéuticos) están ubicados en China e India; debido a:

- la no aplicación o no existencia de las patentes de producto y de proceso europeas, lo que les permite llegar antes al mercado que al resto de fabricantes sometidos a la restricción de las patentes..
- los requisitos menos restrictivos en medio ambiente, seguridad y normativa laboral; y
- la diferencia de salarios y costes laborales para las empresas fabricantes

Elo ha supuesto que los fabricantes europeos, en su mayoría, desaparecieron al no poder competir en igualdad de condiciones.

La intención de este estudio es informar a los profesionales de nuestro sector, no relacionados con el aseguramiento de la calidad, de los niveles de seguridad establecidos para las EFG desde el fabricante del API hasta que llega al consumidor.

SIGLAS DE DOCUMENTOS Y ORGANISMOS

GMPs: Buenas Prácticas de Fabricación = **NCF:** Normas de Correcta Fabricación (Europa).

DMF (Drug Master File): Dossier de Medicamento o API que debe contener como mínimo (ICH): nombre, estructura, instalaciones, método y controles del proceso de fabricación en la planta que se fabrica, especificaciones, métodos de control y análisis, pruebas de estabilidad y datos, como se debe empaquetar, conservar y almacenar, caducidad...

ICH (International Conference on Harmonization): Organismo que reúne a las principales farmacopeas y acuerda los requisitos que deben exigirse en la fabricación de medicamentos como los requisitos para registrar un medicamento, límites de impurezas, de disolventes residuales...

EMA (European Medicines Agency): Agencia Europea del Medicamento.

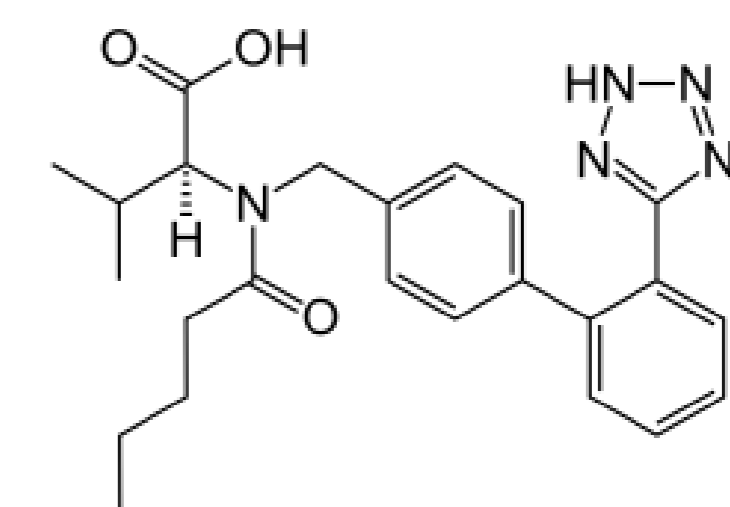
USFDA (Food and Drug Administration): Agencia del Medicamento en USA.

CFDA: Agencia del Medicamento en China.

EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare)

EFG: Equivalente Farmacéutico Genérico.

TAC: Titular de la Autorización de Comercialización.



VALSARTAN

MATERIAL Y METODOS

Las normas de correcta fabricación (NCF) son las directrices fundamentales para definir los estándares de calidad en la fabricación de medicamentos, así como para asegurar que su producción y control se realiza con las garantías adecuadas a su uso previsto y según los requisitos de la autorización de comercialización del medicamento. En las inspecciones para la verificación del cumplimiento de NCF, son de referencia:

- GUÍA DE NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS Y DE PRINCIPIOS ACTIVOS.
- OTRAS CONSIDERACIONES SOBRE PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES.
- GUÍA SOBRE EL CONTENIDO DE LA MEMORIA TÉCNICA DE FABRICANTES E IMPORTADORES DE MEDICAMENTOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS.
- INFORMACIÓN SOBRE INSPECCIONES INTERNACIONALES.
- EMISIÓN DE CERTIFICADOS DE CUMPLIMIENTO DE NCF.

Es responsabilidad del fabricante del medicamento asegurarse, mediante la realización de auditorías, que en los medicamentos incluidos en el ámbito de su autorización únicamente se emplean principios activos que han sido fabricados y distribuidos de acuerdo con las NCF y BPD aplicables, independientemente de que éstos estén ubicados en territorio de la UE o en terceros países.

No obstante lo anterior, la AEMPS podrá, en determinadas ocasiones, llevar a cabo inspecciones a los fabricantes y distribuidores de principios activos ubicados en terceros países.

RESULTADOS

El Valsartán fue aprobado como medicamento antihipertensivo y comercializado por Novartis en la década de los 90, obteniendo su aprobación en diciembre de 1996 por la US FDA. En 2012 salió de la protección de la patente en USA, dando paso a su comercialización como EFG.

Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Ltd. Co. (fundada en 1989), fabricante chino del API valsartán, es en la actualidad el mayor proveedor mundial de APIs y el principal proveedor de los laboratorios titulares en España de la autorización de comercialización (TAC) para esta EFG. Fue la primera empresa china en obtener la certificación de GMPs por el US FDA y tiene depositados DMF para este API tanto en USA como en la UE y otros países. También tiene certificado su sistema de calidad frente a la norma ISO 9001:2000. Obtuvo su primer CEP para el valsartán (certificado de conformidad con la Farmacopea Europea) en 2010.

En 2012 comunicó a la EMA un cambio en el proceso de fabricación del Valsartán; comunicando este año (2018) a la EMA la presencia de un contaminante: N-nitrosodimetilamina (NDMA) potencialmente cancerígeno a nivel de trazas (ppm). Como resultado de esta situación, la EMA comunicó la retirada preventiva de todos los medicamentos (EFG y marcas) fabricados con los lotes de API afectados e inició una investigación a fondo de los hechos. A finales de Julio, la EMA incluye el valsartán fabricado por otra empresa, Zhejiang Tianyu, entre los contaminados con NDMA.

La US FDA inició paralelamente un procedimiento de investigación similar. El 2 de agosto emite una alerta en la que incluye, además de Zhejiang Tianyu, la empresa india Hetero Labs Ltd., añadiendo al losartán y un nuevo contaminante del grupo de las nitrosaminas potencialmente cancerígeno: N-nitrosodietilamina (NDEA).

Fruto de la primera alerta, la EDQM puso en suspenso el CEP del valsartán de Zhejiang Huahai el 09/07/2018 y poco después el de Zhejiang Tianyu; mientras que el 17/08/2018 retiró también el CEP a Hetero Lab para el valsartán.

Aunque no es obligatorio la inspección de las autoridades europeas a los fabricantes extranjeros de API, la EMA/EDQM procedió a inspeccionar la planta de Zhejiang Huahai a finales de este septiembre, retirando el 28/09/2018 la licencia de GMPs a dicha planta en la fabricación de Valsartán, por no haber investigado adecuadamente la contaminación con NDMA (fallo del sistema de calidad). La US FDA ha suspendido a las tres compañías la certificación en GMPs para todos los productos con DMF en los Estados Unidos hasta que se subsanen los problemas detectados.

El valsartán tuvo que superar todas las etapas y ensayos (clínicos, toxicológicos, etc.) para ser aprobado como medicamento. Cuando pasa a ser comercializado como EFG (Equivalente Farmacéutico Genérico), al terminar su período protegido por patente, la empresa TAC debe realizar los ensayos que demuestren su equivalencia, además debe tener al día su certificación en NCF, otorgada por la AEMPS, y presentar el DMF de la EFG, en el que tiene que estar definido el proveedor del API, con todas las características de la materia prima (especificaciones, métodos de análisis validados, resultados del control de calidad, ensayos de estabilidad...). El proveedor debe ser evaluado y aprobado y debe presentar a su vez el DMF en su parte abierta, además de estar en la lista de los CEP aprobados y mantener certificación en GMPs vigente otorgada al menos por la autoridad nacional.

El TAC debe realizar controles periódicos de la materia prima para comprobar el cumplimiento de las especificaciones y también presentar un plan de auditorías a proveedores, que no debe ser superior a tres años.

Por último, cada lote de EFG fabricado es sometido de nuevo a un nuevo control de su calidad, comprobando que cumple todas las especificaciones y que no ha perdido ninguna de sus características de calidad establecidas en la RFE; para lo que se han estudiado y definido los envases, las condiciones de almacenamiento y distribución así como las pruebas de estabilidad que permiten definir la fecha de caducidad del producto terminado (DMF del TAC).

Finalmente, las autoridades sanitarias siguen estudiando el problema, habiendo presentado la EMA el 20 de septiembre un informe de revisión de las impurezas detectadas en los "sartanes".

CONCLUSIONES

Examinados uno por uno todos los organismos y empresas implicados en esta alerta, podemos concluir que el sistema que asegura la calidad de cada uno de ellos ha hecho lo que tenía que hacer, actuando con coherencia y en defensa del paciente.

La empresa fabricante del API fue la que comunicó a las autoridades sanitarias la aparición de una impureza peligrosa en su producto, vinculándola a un cambio en el proceso de fabricación.

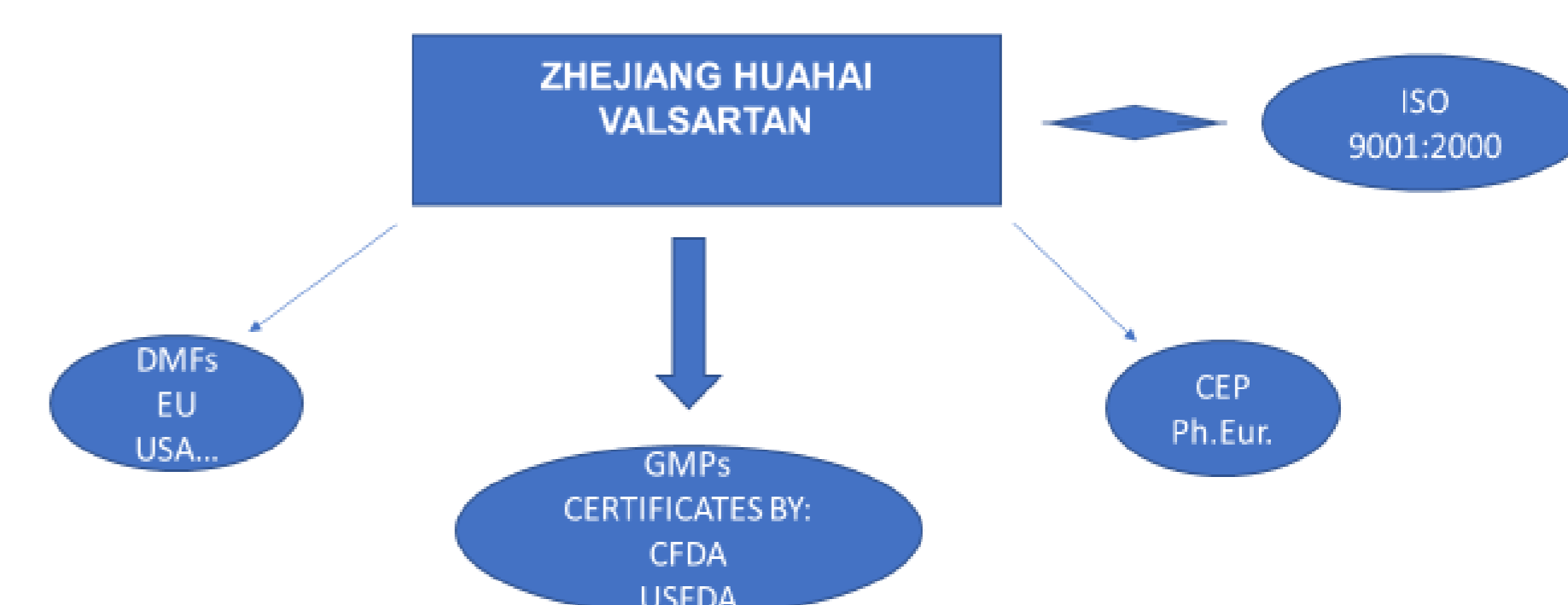
Las autoridades sanitarias actuaron retirando preventivamente el producto de los laboratorios, la distribución, las farmacias y a los pacientes. Seguidamente procedieron a investigar el nuevo problema y su envergadura; inspeccionando "in situ" al fabricante para conocer directamente las circunstancias y las causas del problema.

Solo queda llegar al resultado final de las investigaciones emprendidas e incorporar la esencia de los hallazgos a las normativas y al sistema de calidad implantado tanto en las empresas fabricantes de los APIs como en los fabricantes de las EFG.

BIBLIOGRAFIA

- EMA: Review of impurities in sartan medicines. EMA/643116/2018. 21 Sept. 2018.
EU inspection finds Zhejiang Huahai site non-compliant for manufacture of valsartan. EMA/671501/2018. 28 Sept.2018.
EMA/572454/2014 current versión – Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information.
<http://www.ema.Europa.eu/ema/index.jsp>.
Vol. 4 of the Rules Governing Medicinal Products in EU.

REQUISITOS DE LA GARANTIA DE CALIDAD EN CHINA



GARANTIA DE CALIDAD DE LA EFG EN ESPAÑA/EUROPA

