



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

**Estudio comparativo de la normativa de registros de
vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados
en Perú y en la Unión Europea (EMA) 2021**

TRABAJO ACADÉMICO

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Farmacia Hospitalaria

AUTOR

Víctor Alejandro VILCA HUARCAYA

ASESOR

Mg. Mónica Guadalupe RETUERTO FIGUEROA

Lima - Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

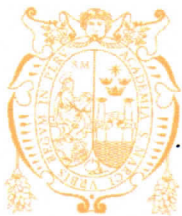
Referencia bibliográfica

Vilca V. Estudio comparativo de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA) 2021 [Trabajo académico de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Víctor Alejandro Vilca Huarcaya
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	44354862
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0006-8278-2529
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Mónica Guadalupe Retuerto Figueroa
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09481617
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-8706-2789
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Norma Julia Ramos Cevallos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	25469870
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Luis Alejandro Roa Chunga
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	17876236
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Omar Hugo Santa Maria Chavez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09832443

Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	No aplica
Ubicación geográfica de la investigación	Hospital Militar Central (HMC) País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Jesús maria Dirección: Av. Faustino Sánchez Carrión S/N. Latitud: -12.086392 Longitud: -77.061197
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2021-2023
URL de disciplinas OCDE	Salud pública, Salud ambiental https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.05 Políticas de salud, Servicios de salud https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.02



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR
AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN FARMACIA HOSPITALARIA**

Siendo las **09:00 hrs. del 11 de noviembre de 2023** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por la Dra. Norma Julia Ramos Cevallos e integrado por los siguientes miembros: Mg. Mónica Guadalupe Retuerto Figueroa (asesora), Mg. Omar Hugo Santa María Chávez y el Mg. Luis Alejandro Roa Chunga ; para la sustentación oral y pública del trabajo académico intitulada: **"ESTUDIO COMPARATIVO DE LA NORMATIVA DE REGISTROS DE VACUNAS Y DEL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTES APLICADOS EN PERÚ Y EN LA UNIÓN EUROPEA (EMA) 2021"**, presentado por el Q.F. **Víctor Alejandro Vilca Huarcaya**.

Acto seguido se procedió a la exposición del trabajo académico, con el fin de optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Hospitalaria**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.


A continuación el Jurado del trabajo académico procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

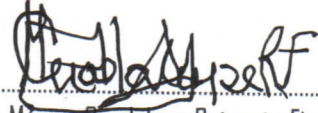
DIECISIETE (17) Aprobado por logro.

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Q.F. **Víctor Alejandro Vilca Huarcaya**, el título de Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Hospitalaria**.

Siendo las **10:00** hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las **10:10** hrs. del 11 de noviembre de 2023


Dra. Norma Julia Ramos Cevallos (P.P. T.C.)
Presidente


Mg. Mónica Guadalupe Retuerto Figueroa (P. Asoc. D.E.)
Miembro - Asesora


Mg. Omar Hugo Santa María Chávez (P. Aux. T.P.)
Miembro


Mg. Luis Alejandro Roa Chunga
Miembro

Observaciones:

.....



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Vicerrectorado de Investigación y Posgrado



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Mg. Mónica Guadalupe Retuerto Figueroa en mi condición de asesora acreditado con Dictamen N°00046-FFB-UPG-2022 del trabajo académico, cuyo título es: “**Estudio comparativo de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA), 2021**”, presentado por el Q.F. **Víctor Alejandro Vilca Huarcaya**, para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Hospitalaria CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la Brevisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de **5%** de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional**.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado correspondiente.

Firma de la Asesora

DNI: 09481617

Mg. Mónica Guadalupe Retuerto Figueroa



ÍNDICE

RESUMEN	iv
ABSTRACT.....	v
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	8
CAPÍTULO II. MARCO TEORICO	11
2.1 Antecedentes de la investigación.....	11
2.2 Aspectos teóricos	14
2.3 Glosario de términos	18
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	20
3.1 Tipo de investigación	20
3.2 Consideraciones éticas	20
3.3 Diseño metodológico	20
3.4 Unidad de análisis	21
3.5 Población de estudio	21
3.6 Muestra.....	21
3.7 Criterios de selección.....	21
3.8 Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos	21
3.9 Procesamiento de la información o de datos.....	22
CAPITULO IV. RESULTADOS	23
4.1. Semejanzas y diferencias entre la fabricación, ensayos clínicos y autorización de comercialización de vacunas en Perú y la Unión Europea (EMA).....	23
4.1.2. Diferencia entre los requisitos para inscripción.....	23
4.1.3. Diferencia entre los plazos de evaluación y calificación	24
4.1.4. Diferencia entre los rotulados de envases	24

4.1.5. Diferencias respecto al Inserto.....	25
4.2. Semejanzas y diferencias en cuanto a la revisión y liberación de lotes de vacunas en Perú y la Unión Europea	25
4.3. Evaluación de la eficacia en el cumplimiento de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú, 2021	27
4.4. Resultados del análisis comparativo de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA)	34
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	35
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	39
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
CAPÍTULO VIII. ANEXOS.....	46

RESUMEN

El presente trabajo académico tuvo como objetivo desarrollar un estudio comparativo de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA) 2021. Para demostrar esto se realizó un estudio descriptivo, con enfoque mixto cuantitativo - cualitativo, explicativo y no experimental - transeccional, aplicando como técnica de recolección de datos el cuestionario y la lista de cotejo, tomándose a una muestra conformada por 31 profesionales Químico – Farmacéuticos que laboran en la selección, adquisición, recepción, almacenamiento, disposición y reposición de medicamentos, vacunas y material médico quirúrgico. Se obtuvo que el 61,3% (n =19) de los encuestados, se consideró bueno el cumplimiento de la normativa de registros de vacunas, mientras que el 71,0% (n = 22) consideró en un nivel alto el proceso de liberación de lotes aplicados. Asimismo, se identificó que existen semejanzas y diferencias entre la fabricación, ensayos clínicos y autorización de comercialización de vacunas en Perú y la Unión Europea (EMA) 2021, siendo mayores las semejanzas (ocho aspectos) que las diferencias (seis aspectos). Se determinó que existen semejanzas y diferencias en cuanto a la revisión y liberación de lotes de vacunas en Perú y la Unión Europea, siendo más los aspectos donde hay dos diferencias, que donde hay una semejanza. Se concluyó que la regulación peruana exige mucho más nivel de detalle que la europea en la mayoría de los aspectos, presentando diferencias en ocho aspectos y nueve semejanzas.

Palabras clave: Vacuna, Normativa de registro, Liberación de lote.

ABSTRACT

The objective of this academic work was to develop a comparative study of the vaccine registration regulations and the batch release process applied in Peru and in the European Union (EMA) 2021. To demonstrate this, a descriptive study was carried out, with a mixed approach. quantitative - qualitative, explanatory and non-experimental - transectional, applying the questionnaire and checklist as a data collection technique, taking a sample made up of 31 Chemical - Pharmacist professionals who work in the selection, acquisition, reception, storage, disposal and replacement of medications, vaccines and surgical medical supplies. It was found that 61,3% (n =19) of those surveyed considered compliance with the vaccine registration regulations to be good, while 71,0% (n = 22) considered the vaccination process to be a high level. release of applied lots. Likewise, it was identified that there are similarities and differences between the manufacturing, clinical trials and marketing authorization of vaccines in Peru and the European Union (EMA) 2021, with the similarities (eight aspects) being greater than the differences (six aspects). It was determined that there are similarities and differences regarding the review and release of vaccine batches in Peru and the European Union, with more aspects where there are two differences than where there is a similarity. It was concluded that the Peruvian regulation requires a much higher level of detail than the European one in most aspects, presenting differences in eight aspects and nine similarities.

Keywords: Vaccine, Registration regulations, Batch release

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Diferencias en cuanto a requisitos de inscripción.....	23
Tabla 2 Diferencias en los plazos de evaluación y calificación	24
Tabla 3 Diferencias en rotulado de envases.....	24
Tabla 4 Diferencias en cuanto a la revisión y liberación de lotes.....	26
Tabla 5 Resultados de la dimensión elaboración.....	27
Tabla 6 Resultados de la dimensión ensayos clínicos	28
Tabla 7 Resultados de la dimensión autorización de comercialización.....	29
Tabla 8 Resultados de la variable Normativa de registro de vacunas.....	30
Tabla 9 Resultados de la dimensión revisión.....	31
Tabla 10 Resultados de la dimensión liberalización.....	32
Tabla 11 Resultados variable liberación de lote	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Resultados de la dimensión elaboración	27
Figura 2 Resultados de la dimensión ensayos clínicos	28
Figura 3 Resultados de la dimensión autorización de la comercialización	29
Figura 4 Resultados de la variable Normativa de registro de vacunas	30
Figura 5 Resultados de la dimensión revisión	31
Figura 6 Resultados de la dimensión liberalización	32
Figura 7 Resultados de la variable liberación de lote	33

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La importancia de las vacunas se evidencia, por ejemplo, en el efecto de los programas de vacunación infantil en la reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad de enfermedades inmunoprevenibles (EIP) en niños menores de cinco años; así, a nivel mundial gracias a dicho programa se previenen cerca de cuatro millones de muertes y se han evitado entre 2006 y 2011, más de 174,000 muertes en América Latina y El Caribe.^{1,2}

Sin embargo, como sucede con los medicamentos, un requisito esencial en cada vacuna es la garantía de su calidad, eficacia y seguridad; esto certifica que el producto final contenga los ingredientes activos identificados en el etiquetado y que no se hayan adulterado las sustancias, afectando el potencial de la vacuna y/o incrementado la probabilidad de efectos adversos en la salud de las personas ^{3,4}. Evitar esta situación es el principal propósito de la política farmacéutica; sin embargo, las diferencias en los protocolos en los países, las características complejas del mercado farmacéutico donde se aprecian conflictos de intereses entre las partes interesadas y el rápido y descontrolado desarrollo de productos farmacéuticos han multiplicado los problemas con buena gobernanza del mercado farmacéutico¹.

Uno de estos problemas, es la falsificación de medicamentos y vacunas, que es, además, una práctica de larga data y que se ha extendido a nivel mundial, pero que se ha incrementado recientemente hasta convertirse en una amenaza a la salud pública; de hecho, de acuerdo a la Organización Mundial de Salud (OMS), al menos el 10% de estos productos que se encuentran en el mercado farmacéutico mundial es falsificado; siendo la frecuencia mayor en países en vías de desarrollo, con un 25% ². Esto en medio de la crisis sanitaria producto de la pandemia del COVID-19, constituye un problema mayor, incluso ya la OMS en marzo de 2021, había señalado la falsificación de la vacuna COVID-19 BNT162b2 en México, lo cual pone en riesgo la efectividad del programa³.

En el caso de Europa, se ha estimado que la falsificación de los productos farmacéuticos impacta a la economía con 10,2 billones de euros al año; por ello, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha hecho más rigurosa la directiva y ha potenciado su sistema de vigilancia para prevenir el ingreso y comercialización de vacunas y medicamentos en general, cuya presentación sea falsa en cuanto a identidad, origen e historial. De esta manera, a través

de la Directiva 2011/62/UE y del Reglamento Delegado 2016/61 se han establecido mayores requisitos en el proceso de autenticación y verificación de estos productos, lo cual desde el punto de vista de la farmacia hospitalaria ha representado ciertos retos; entre ellos, la inversión de nuevos equipos (escáneres; así como, adaptación de softwares y de estaciones de trabajos), actualización de sistemas de información, desarrollo de interfaces para el acceso de medicamentos, entre otros⁴.

En el caso del Perú, la ilegalidad en los productos farmacéuticos es también un problema de grandes dimensiones, ocupando el cuarto lugar a nivel mundial en cuanto a falsificación de medicamentos; por ello, se ha avanzado en normativas, entre ellas el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (DS N° 016-2011-SA) y el Reglamento que Regula la Expedición del Certificado de Liberación de Lote de Productos Biológicos: Vacunas o Derivados de Plasma Humano⁵.

No obstante, la magnitud del problema amerita cambios en las disposiciones sobre esta materia, lo cual da origen a la presente investigación, en la cual se pretende comparar las normativas nacionales con las de la Unión Europea, para identificar aquellas mejores prácticas que contribuyan en robustecer la acción de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (Digemid), en el marco de las condiciones de la farmacia hospitalaria.

De acuerdo a este contexto, el presente estudio pretendió dar respuesta a la siguiente interrogante: ¿Cuáles son las semejanzas y diferencias que se obtienen de un estudio comparativo de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA), 2021?

La presente investigación se justifica desde el punto de vista teórico, considerando que en el Perú se hace necesario mejorar el marco normativo existente en cuanto al registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados, dado que se ubica en los primeros lugares en la falsificación de medicamentos, existiendo un vacío de información en cuanto a los aspectos que deben mejorarse y la forma cómo debe emplearse; por ello, se pretende comparar con la legislación que emplea la EMA en la Unión Europea, la cual cada vez es más rigurosa, ante lo sofisticado que se ha venido convirtiendo esta modalidad de delitos.

Desde el punto de vista práctico, este estudio contribuye a reducir las pérdidas para la industria farmacéutica y para el Estado provenientes de la falsificación de vacunas; pero, por otro lado, garantizará la calidad, eficacia y seguridad de las mismas en la prevención de enfermedades como el sarampión, la tuberculosis, la malaria, la fiebre amarilla e incluso, el COVID-19, logrando elevar la confianza de la población para insertarse en los programas de vacunación y reducir la prevalencia de ellas y sus efectos en la salud pública.

Adicionalmente, en el contexto metodológico, conforme no existen estudios precedentes que aborden esta temática desde esta postura, la investigación presentará un instrumento de recolección de datos novedoso, que podrá ser utilizado en próximos estudios que busquen mejoras en los aspectos relacionados con la farmacia hospitalaria del país.

Objetivo general:

Desarrollar un estudio comparativo de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA) 2021.

Objetivos específicos:

- 1) Determinar las semejanzas y diferencias en cuanto a la fabricación, ensayos clínicos y autorización de comercialización de vacunas en Perú y la Unión Europea (EMA) 2021.
- 2) Determinar las semejanzas y diferencias en cuanto a la revisión y liberación de lotes de vacunas en Perú y la Unión Europea (EMA) 2021.
- 3) Evaluar la eficacia en el cumplimiento de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú, 2021.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Pandey y Litoriya elaboraron una investigación en el año 2021 enfocada en examinar la problemática de la falsificación de medicamentos en la India y realizar una propuesta de redes de salud electrónicas diseñadas bajo técnicas de blockchain. Los resultados determinaron que la implementación de un sistema sustentado en procedimientos de blockchain son realmente efectivos en la detección de medicamentos originales que se desvían de la cadena de suministro de medicamentos, así como para la detección de los medicamentos que presentan signos de modificación en su composición e incluso, para revelar la escasez que se produce en el mercado de productos farmacéuticos. Los autores concluyeron que el sistema de detección de medicamentos propuesto ofrece a los pacientes una manera de certificar la autenticidad del medicamento que están consumiendo y, al mismo tiempo, garantizar de que los evasores de impuestos no actúen de forma impune, abusando de algunos privilegios que han obtenido en el tráfico ilegal de estos productos⁶.

OECD/EUIPO en el año 2020 realizaron una investigación conjunta con la intención de analizar la situación de los productos farmacéuticos falsificados en Africa, en este caso constataron que esta región presenta una prevalencia y de medicamentos falsificados de 18,7% la cual la ubica entre las primeras en el mundo y al mismo tiempo se confirmaron decomisos de medicamentos para tratar el Covid-19 falsificados en países como Camerún, Chad y Nigeria. Los autores concluyeron que la originalidad de los medicamentos está llevando a los pobladores de Africa a la adquisición de productos farmacéuticos y suministros médicos de muy baja calidad y en condiciones de falsificación los cuales son obtenidos por medio fraudulentos, y consideran que este comportamiento puede afectar la salud de las próximas generaciones en el caso de que no se intensifiquen los mecanismos de regulación⁷.

Bolla et al. realizaron un estudio en 2020 que tuvo el propósito de analizar las implicaciones de la falsificación de medicamentos y las perspectivas tecnológicas actuales que pueden detectar los productos farmacéuticos falsificados. Los resultados determinaron que la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, la espectroscopía infrarroja y la espectroscopia ultravioleta-visible, constituyen procedimientos analíticos para identificar

estructuras moleculares, los cuales son ampliamente utilizados en la detección de productos farmacéuticos falsificados, algunos por su precisión mientras que otro por su simplicidad y costos reducidos. Concluyendo que los países, sobre todos aquellos que presentan menores niveles de desarrollo deben intensificar el uso de mecanismos de detección de falsificaciones farmacéuticas, ya que tienen el potencial de incrementar significativamente la seguridad de las personas⁸.

Mamtashanti et al. presentaron una investigación en el año 2020 con el objetivo de analizar la regulación normativa de la India sobre la falsificación de medicamentos y las estrategias implementadas para mitigarla. Los resultados determinaron que una parte importante de los medicamentos de la India son considerados de mala calidad, por lo cual se evidencia las deficiencias en las regulaciones normativas en ese sentido. Los autores concluyen que los procedimientos de serialización y blockchain pueden detectar eficazmente los medicamentos que han sido falsificados, con lo cual se puede reducir significativamente la cantidad de medicamentos que están en el mercado y que han sido elaborados al margen de los patrones de calidad⁹.

Yuanyuan et al. realizaron una investigación en el año 2019 enfocada en analizar las normativas legales y las responsabilidades de las autoridades en la supervisión de la calidad de las vacunas y ofrecer propuestas para optimizar el sistema de control de calidad de las vacunas en China. De los resultados se desprende un grado importante de descoordinación en el sistema de trazabilidad del proceso de vacunas, lo que obstaculiza las labores de monitoreo de los vacunadores en cuanto a la aplicación de las vacunas que realmente se utilizan. Al mismo tiempo, se corroboró que muchos fabricantes de vacunas no han establecido alianzas y fusiones como las evidenciadas en el Reino Unido, no obstante, las autoridades sanitarias han establecido diversos mecanismos que han promovido un control aceptable de los procesos. Las conclusiones determinaron que la ineficiencia en el sistema de seguro social y comercial de China, así como los sistemas de seguro solo pueden ser revertida mediante una reglamentación aún más estricta que elimine los vacíos legales en las disposiciones de las compañías de seguros en áreas asociadas a las vacunas¹⁰.

Jarrett et al. en el año 2020 presentaron un estudio de casos en Indonesia elaborado por el fabricante Bio Farma donde se comprueba que la aplicación de los estándares de trazabilidad

GS1 al nivel del empaque primario de las vacunas puede ser viable y al mismo tiempo producida a costos bajos. Asimismo, se obtuvo una digitalización integral de los medicamentos mediante la adopción de una 'cadena de suministro electrónica, sustentado en la utilización de las herramientas informáticas móviles. Concluyendo que la implementación de este tipo de iniciativas podrían garantizar un nivel más elevado de seguridad en la falsificación de medicamentos en especial de vacunas, y conduce a la prevención del desvío y el robo, provocando en definitiva la obtención de productos caracterizados por la inclusión de códigos de barras del producto alineados a sistemas únicos de identificación y certificación¹¹.

Huachaca en 2019 elaboró una investigación orientada a detectar la falsificación de tabletas de naproxeno sódico por el método espectroscópico Raman, presentada en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y en la que fue empleada una muestra control como muestra negativa que no presentaba el principio activo del medicamento, por lo que al realizar la prueba y efectuar la comparación con el naproxeno sódico el equipo identifica que es falso, ya que realiza un cotejo entre espectros y al no coincidir los espectros el equipo lo detecta como falso inmediatamente. Concluyendo que por medio de la aplicación de pruebas de identificación de tabletas de naproxeno sódico por el procedimiento de Espectroscopia Raman, se pueden obtener resultados de una forma expedita y a bajo costo, sin la necesidad de recurrir a otro laboratorio para el control de calidad¹².

Moreno-Exebio et al. presentaron en el año 2018 un estudio cuyo objetivo radicó en determinar el porcentaje de medicamentos de mala calidad: Falsificados y sub estándar, examinados en el “Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC)” del Instituto Nacional de Salud (INS) en el Perú. Los resultados evidenciaron que el porcentaje de medicamentos falsificados con relación al total de medicamentos examinados fue de 10,6 % en 2012, 8,4% en 2013 y 7,6 % en 2014, mientras que los grupos de medicamentos falsificados de acuerdo a la clasificación ATC de la OMS fueron los correspondiente al sistema nervioso (21,9%), antiinfecciosos para uso sistémico (20,8%) y sistema musculo esquelético (18,4%) y por otro lado, se comprobó que los tipos de falsificación predominantes estuvieron dados por los que contenían la dosis adecuada del principio activo pero el fabricante no responde al declarado (44,3 %) y los que no contienen ningún principio activo a pesar de lo indicado en el rotulado

(37,4 %). Las conclusiones determinaron las deficiencias de las autoridades reguladoras en lo concerniente a la proliferación de medicamentos de mala calidad, de tal forma que se requiere de la intensificación de las acciones conducentes a cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura, además de intercambiar experiencias a nivel regional y mundial con otras agencias reguladoras, lograr una mayor articulación de los aspectos normativos y registros, entre otras iniciativas¹³.

2.2 Aspectos teóricos

El problema de los medicamentos falsificados se ha incrementado tanto en los países que presentan elevados niveles de desarrollo, como en aquellos que han sido considerados en vías de desarrollo. En este sentido, la mayor parte de las naciones desarrolladas, que disponen de regulaciones rigurosas y donde predomina el control de mercado como, por ejemplo; Estados Unidos, los países que integran la Unión Europea, Australia, Canadá, Japón y Nueva Zelanda en la actualidad registran una fracción muy reducida de productos farmacéuticos falsificados (se estima en 1% del valor del mercado)⁹.

En el ámbito mundial existen requerimientos reglamentarios que son similares para todos los fabricantes de medicamentos, de manera que un fabricante que tenga presencia a nivel mundial puede cumplir de forma voluntaria con las disposiciones reguladoras tanto nacionales como internacionales, en tanto que un fabricante que sólo se concentre en posicionarse en un mercado nacional solamente con las exigencias nacionales¹⁴.

En el caso específico del Perú, la reglamentación en cuanto a los medicamentos se subdivide en cuatro ejes: 1) Registro y el control y vigilancia sanitaria. 2) Las adquisiciones de medicamentos para las entidades públicas. 3) Disminución de impuestos y aranceles para ciertos grupos de medicamentos, establecida por leyes específicas (es el caso de los fármacos orientados al tratamiento del VIH, SIDA, cáncer y diabetes) 4) Distribución de medicamentos que debe acatar las normativas sanitarias¹⁵.

Ante esta última consideración se tiene que el tráfico ilegal de medicamentos, lo cual engloba la distribución de medicamentos adulterados, medicamentos con signos de falsificación, medicamentos caducados con rotulado adulterado, medicamentos de contrabando, la

expedición de muestras médicas y de medicinas de propiedad de diferentes entidades del Estado, son consideradas delitos de acuerdo a lo establecido en el Código Penal del Perú¹⁵.

La falsificación de productos farmacéuticos está relacionada a la producción y comercialización de medicamentos mal etiquetados en los que se ve alterados la identidad, legitimidad y/o eficacia. En este sentido, se puede decir que frecuentemente los medicamentos son adulterados para disminuir los costos de producción, sin dejar de distribuirlo como un producto original⁸.

Un medicamento falsificado es aquel que puede no contener porciones de Ingredientes Farmacéuticos Activos (API), cantidades erradas de la API o en su defecto un API incorrecto, así como un API que presenta una cantidad adecuada, pero con evidentes indicios de falsificación en el empaque, etiquetado y prospecto de información para el paciente⁹.

En el caso de las regulaciones en ciertos productos farmacéuticos como las vacunas es un caso que merece mucha más atención, y es por ello que en países como China el control de calidad de las vacunas depende fundamentalmente del Reglamento de Administración de Circulación y Vacunación y las Normas de Gestión de Almacenamiento y Transporte de Vacunas, las cuales representan estándares con mucha rigurosidad¹⁰.

El control de calidad de la vacuna está referido a un conjunto de procedimientos técnicos y de gestión que son instaurados con el fin de asegurar la seguridad, eficiencia y calidad de las vacunas en el proceso de investigación y desarrollo, registro, fabricación, acopio, circulación, distribución, vacunación y evaluación¹⁰.

En caso de la Unión Europea los aspectos relacionados a la adquisición de vacunas y sus reglamentaciones ha sido un tanto traumático, de hecho, para el año 2009 con la aparición de la Influenza A (H1N1) los estados miembros de la Unión Europea se esforzaron por adquirir cantidades suficientes de vacunas con la rapidez que la ameritaba y tuvieron que aceptar condiciones contractuales¹⁶.

Por lo antes expuesto, se ha intensificado la adquisición y la producción de vacunas en esta región bajo estrictas medidas sanitarias, incluso antes de que la UE proceda a la aprobación de las vacunas, la entidad que asume su elaboración debe someterla a pruebas estrictas y las autoridades reguladoras tendrán que efectuar una evaluación científica. En este sentido, le

corresponde a la Agencia Europea de Medicamentos y otras autoridades reguladoras de los países de la UE realizar en principio los exámenes para demostrar la calidad de la vacuna, y posteriormente el fabricante de la vacuna lleva a cabo las pruebas necesarias para constatar sus repercusiones¹⁷.

De acuerdo a lo planteado por el Sistema Europeo de Regulación de Medicamentos está apoyado en una red conformada por aproximadamente 50 autoridades reguladoras de las 31 naciones del Espacio Económico Europeo-EEE (los 28 Estados miembros de la UE más Islandia, Liechtenstein y Noruega), la Comisión Europea y la Agencia Europea de Medicina – EMA. A efectos de preservar la salud pública y asegurar la disponibilidad de medicamentos de primera calidad, seguros y eficientes para las personas que viven en esta región, la totalidad de medicamentos tienen que ser autorizados antes de su distribución en la UE. El sistema europeo concede distintos medios para esta clase de autorización. Por una parte, está el procedimiento centralizado que permite la comercialización de medicamentos basándose en una sola evaluación europea y una autorización de comercialización que es aceptada en todos los países de la UE¹⁸.

Asimismo, se tiene al procedimiento descentralizado, en el cual las entidades requieren de la autorización simultánea de un medicamento en más de un Estado perteneciente a la UE. Y al mismo tiempo, se tiene el procedimiento de reconocimiento mutuo, donde las organizaciones que poseen un medicamento que ha sido aprobado en uno de los Estados miembros de la UE, tienen la posibilidad de que se reconozca esta autorización en el resto de las naciones que la integran¹⁸.

Siguiendo con el análisis de producción y registro de vacunas, se tiene que el fabricante que desarrolla la vacuna realiza un análisis en tres etapas de ensayos clínicos, donde se incrementa paulatinamente la cantidad de personas en cada una de estas fases, lo cual debe contar con la supervisión de las instituciones que ejercen la regulación. Finalmente, el fabricante de la vacuna demuestra los resultados a las autoridades reguladoras de los medicamentos en Europa, a efecto de obtener la ya mencionada "*autorización de comercialización*", documento que solo puede ser concedido si la valoración científica de los resultados de las pruebas comprueba que los beneficios que se obtienen de la vacuna resultan mayores a los riesgos asociados¹⁷.

En lo que respecta a reglamentaciones propiamente dichas, a partir del año 2014 y hasta el 2020 la acción de la UE en el área de la salud estaría orientada a cooperar y promover las políticas nacionales de salud y fomentar la coordinación entre todas sus iniciativas, respetando las responsabilidades de cada Estado que la conforma. Pero en vista de la crisis sanitaria producida por el Covid-19, la UE ha producido cambios en el planteamiento anterior, y ha tenido que asumir una posición más activa al proveer, apoyar y agilizar el desarrollo y la autorización de distribución de tratamientos y vacunas¹⁶.

Visto desde una perspectiva nacional, las normativas asociadas al registro de vacunas tienen cierta similitud con respecto a las instauradas en la Unión Europea, vale decir que según lo contenido en el citado DS N° 016-2011-SA, el registro sanitario que otorga a los fabricantes de medicamentos la posibilidad de producir, importar, distribuir, promocionar, y vender estos productos está condicionado a las disposiciones contempladas no sólo en el “Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios”, sino que debe alinearse a otras normas¹⁹.

Una de estas disposiciones son las contenidas en la Norma Técnica para la Investigación y Desarrollos de Vacunas contra Enfermedades Infecciosas²⁰, la cual estipula un conjunto de criterios que deben tener las vacunas fabricadas en el Perú, y que se refieren a la calidad, seguridad y eficacia que deben caracterizar a las vacunas de investigación que se diseñan en el país. Esta última normativa plantea al igual que la contenidas en las de la UE que los ensayos de vacunas deban realizarse en cuatro fases, donde se incrementa recurrentemente la cantidad de personas a las pruebas y donde estén presentes las buenas prácticas clínicas y el aseguramiento de la calidad, efectividad y eficiencia de las vacunas.

Asimismo, otra variable que debe ser tomada en cuenta para el análisis es la relativa a la liberalización de los lotes de medicamentos. En tal sentido, un lote no es más que la cantidad específica de un material o sustancia de ensayo o de referencia (fabricadas en un único proceso o un conjunto de procesos), de tal forma, que se tenga la expectativa que sea homogéneo. En el caso particular de un proceso continuo de elaboración, el lote tiene que pertenecer a una fracción delimitada de la producción, la cual debe caracterizarse por la homogeneidad del producto²¹.

La liberación de lotes es una de las funciones primordiales que deben llevar a cabo las Autoridades Nacionales Reguladoras, para garantizar la calidad de los medicamentos de naturaleza biológica, que son comercializados y distribuidos en determinado país, específicamente en el caso de vacunas y derivados sanguíneos, por su origen, procedimientos de fabricación y control de calidad²².

Dadas las directrices para la liberación de lotes de la Organización Mundial de la Salud, le corresponde a cada Autoridad Reguladora instaurar su sistema de control, según sea país productor y/o importador de biológicos²². En este caso, cada uno de los lotes de vacunas se considera que es único, producto de la variabilidad que caracteriza a los productos biológicos, necesitando de un control independiente. De tal forma, que estas vacunas y los derivados del plasma humano son constantemente supervisados por la Autoridad Reguladora sobre la base de lote por lote²³.

En lo que respecta a la producción de lotes en el Perú, le va a corresponder a cada fabricante la elaboración de un informe anual, referido a ofrecer información relacionada sobre la producción de los lotes a granel y finales, incluyendo los procedimientos y resultados de las pruebas efectuadas, la razón por la cual se retiran los productos y las medidas correctivas que han sido implementadas²⁴.

En este sentido, la entidad titular del Registro Sanitario o del Certificado de Registro Sanitario de Vacunas o derivados de Plasma Humano tendrá que presentar la Declaración Jurada sobre los datos de los lotes, así como información del solicitante a efecto de obtener el Certificado de Liberación de lotes²³.

2.3 Glosario de términos

Calidad: Nivel en que una serie de atributos inherentes a un tributo o proceso cumple con los requerimientos especificados²³.

Liberalización de lotes: procedimiento de valoración ejecutado por la autoridad reguladora de cada país, a cada lote individual de vacuna o derivado de plasma humano autorizado²³.

Lote: es la cantidad específica de un material o sustancia de ensayo o de referencia (fabricadas en un único proceso o un conjunto de procesos), de tal forma, que se tenga la expectativa que sea homogéneo²¹.

Medicamentos biológicos: son fármacos que son obtenidos mediante la implementación de un proceso biológico²⁵.

Proceso biológico: son procedimientos que no implican la producción de una nueva célula, para obtener un determinado producto²⁵.

Registro sanitario condicional: Herramienta legal concedida por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) que aprueba la elaboración, importación, almacenamiento, distribución, venta o utilización de medicamentos y productos biológicos para la prevención y tratamiento de enfermedades²⁴.

Relación beneficio-riesgo positivo: es una situación que se genera en el momento en que los beneficios comprobados por la información técnica-científica presentada son mayores a los riesgos²⁴.

Vacuna: representan productos biológicos que están compuestos por uno o algunos antígenos que son administrados con el propósito de provocar un estímulo inmunitario particular²⁶.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de investigación

El estudio es de tipo descriptivo, observacional y transversal, se identificaron las semejanzas y diferencias de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA) 2021. Se buscó caracterizar la realidad estudiada, sin explicar las causas que determinaron dicho comportamiento. El estudio contó con un enfoque mixto, cualitativo y cuantitativo, donde se recolectaron datos para comprobar, a través del análisis estadístico y se analizó la información recolectada a través de la lista de cotejo²⁷.

3.2 Consideraciones éticas

- Consideración social: por la naturaleza del estudio, no se divulgó información de los encuestados, con la finalidad de preservar la seguridad e integridad de sus datos y de sus apreciaciones.
- Consideraciones científicas: toda la información externa y de otro autor, posee las fuentes correspondientes, de tal forma que la validez teórica es correcta, sin alterar datos correspondientes al autor original.

3.3 Diseño metodológico

En cuanto al diseño de la investigación fue de tipo no experimental. Además, fue analítico, se orientó a describir las semejanzas y diferencias de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea. Se utilizó la encuesta para la recolección de los datos, a través de un cuestionario contentivo de 14 preguntas para medir las variables y sus dimensiones. Las variables consideradas en el estudio fueron la normativa de registro de vacuna, con las dimensiones elaboración, ensayos clínicos y autorización de comercialización; y la dimensión liberalización de lote, cuyas dimensiones fueron revisión y liberalización.

3.4 Unidad de análisis

Químicos Farmacéuticos con funciones en las actividades de selección, adquisición, recepción, almacenamiento, disposición y reposición de medicamentos, vacunas y material médico quirúrgico.

3.5 Población de estudio

Para la presente investigación la población estuvo conformada por profesionales Químico Farmacéuticos que laboran en la selección, adquisición, recepción, almacenamiento, disposición y reposición de medicamentos, vacunas y material médico quirúrgico.

3.6 Muestra

La muestra fue de tipo censal, eligiéndose a 31 profesionales Químico Farmacéuticos que laboran en la selección, adquisición, recepción, almacenamiento, disposición y reposición de medicamentos, vacunas y material médico quirúrgico.

3.7 Criterios de selección

Criterio de inclusión: (a) profesionales con más de tres años de experiencia, (b) profesionales que trabajen en el sector público y/o privado.

Criterio de exclusión: profesionales que no tengan conocimiento de las normativas de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados.

3.8 Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos

En el presente estudio se aplicó la técnica de la encuesta, empleando un cuestionario con una escala de Likert de tres opciones a los profesionales Químico Farmacéuticos que laboran en la selección, adquisición, recepción, almacenamiento, disposición y reposición de medicamentos, vacunas y material médico quirúrgico para evaluar la eficacia de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados.

La aplicación del cuestionario fue a través de la herramienta Google Forms, compartiendo el link de acceso a los participantes.

Además, se aplicó una lista de cotejos para recopilar información acerca de los elementos que explican las disposiciones legales referentes al registro sanitario de las vacunas y la liberalización de lotes de medicamentos en el Perú.

3.9 Procesamiento de la información o de datos

Los datos recolectados por medio de la encuesta se procesaron en el paquete estadístico SPSS en su Versión 25 donde se realizó el análisis descriptivo de la variable y sus dimensiones, que son expuestos en tablas y figuras.

CAPITULO IV. RESULTADOS

4.1. Semejanzas y diferencias entre la fabricación, ensayos clínicos y autorización de comercialización de vacunas en Perú y la Unión Europea (EMA)

En cuanto a las semejanzas y diferencias entre la fabricación, ensayos clínicos y autorización de comercialización de vacunas en Perú y la Unión Europea (EMA) 2021, se pudo determinar a través de la lista de cotejo que se muestra en el anexo 5, que existen diferencias en cuanto a los siguientes aspectos.

4.1.2. Diferencia entre los requisitos para inscripción

Tabla 1. *Diferencias en cuanto a requisitos de inscripción*

Estándar Peruano	Estándar Europeo
<ul style="list-style-type: none">• Se solicita como parte de la documentación del CDT, proyecto de ficha técnica e inserto (prospecto), que no se indica en la documentación del EMA en su CTD.• Se solicita certificados de libre comercialización y copia del certificado de liberación de lote; procedimiento o documento que es parte del proceso mismo el cual demanda un procedimiento a parte en el EMA, con su respectiva documentación y para el cual, requiere del Registro sanitario o autorización de comercialización.• Se requiere además, Copia del Certificado de Negatividad de HIV, Hepatitis B y C y otros que determine la ANM por motivos epidemiológicos del país de origen del producto biológico, en el caso de derivados de plasma humano usados en el proceso de fabricación y Copia del Certificado de Negatividad de Encefalopatía espongiiforme bovina y otros que considere la ANM por motivos epidemiológicos del país de origen del producto biológico, en el caso de productos biológicos derivados de ganado bovino, ovino y caprino. Por lo tanto, la normativa europea presenta mayor nivel de detalles que la peruana	<ul style="list-style-type: none">• Se requieren adicionalmente 2 solicitudes antes de la solicitud de registro o autorización: una de elegibilidad y otra de notificación de intención de presentar una solicitud de registro. Ambas condicionadas con tiempo dentro de 18 a 7 meses antes de realizar la solicitud de registro o autorización.• Recomiendan previo a la solicitud del registro, reuniones previas con miembros del concejo evaluador con fines de asesoramiento para el cumplimiento de requisitos legales y reglamentarios, lo cual ayuda en la celeridad del proceso.• Se debe reconfirmar la fecha en la que se procederá a realizar o presentar la solicitud de registro, esto es entre 2 y 3 meses antes.

4.1.3. Diferencia entre los plazos de evaluación y calificación

Tabla 2. *Diferencias en los plazos de evaluación y calificación*

Estándar Peruano	Estándar Europeo
<ul style="list-style-type: none">Se indica que, si se trata de productos precalificados por EMA u OMS, cuyos informes estén disponibles, el período de evaluación disminuye a 30 días, haciendo una diferencia de 120 días respecto a EMA.	<ul style="list-style-type: none">Se establece un rango de tiempo mayor en la Unión Europea, que dista de 60 días.Para registro estándar: En la UE se establece un período de tiempo mayor para la evaluación y calificación para otorgar el registro sanitario estándar, haciendo una diferencia de 3 meses.

4.1.4. Diferencia entre los rotulados de envases

Tabla 3. *Diferencias en rotulado de envases*

Estándar Peruano	Estándar Europeo
<ul style="list-style-type: none">En la normativa peruana hacen mayor énfasis en las condiciones físicas del rotulado de envases en general, respecto a etiquetas de correcciones, distinción de idiomas y cuando usarlos e información dentro de los envases. En otras palabras, la norma peruana presenta mayor nivel de detalle.Respecto al rotulado mediato, en la normativa peruana exigen mayores especificaciones en el rotulado de envases mediato, respecto a: condiciones de venta; hacen especial detalles y distinción de rotulado en productos fabricados, envasados y acondicionados en extranjero, para producto terminado fabricado en el extranjero e importado por Perú; productos encargados por un tercero. Es decir, la norma peruana presenta mayor nivel de detalle que la europea.Por su parte, el rotulado de envases inmediato en la normativa peruana se requiere adicionalmente a la EMA:	<ul style="list-style-type: none">En la normativa europea se exige menos información en los envases

Nro. de registro sanitario condicional, si fuera el caso; haciendo énfasis que puede exceptuarse en envases de hasta 10 ml. También exige razón social, nombre comercial o logotipo que identifique al laboratorio fabricante o titular del registro sanitario. La norma peruana presenta mayor nivel de detalles.

4.1.5. Diferencias respecto al Inserto

- Inserto/ prospecto: La normativa europea presenta mayor nivel de detalles, conteniendo, además: advertencias para no sobrepasar la fecha de vencimiento y la fecha de la última revisión del prospecto (inserto).

Adicionalmente, hay semejanzas, es decir, no hay diferencias en cuanto a los siguientes aspectos:

- Criterios exigidos para registro sanitario local
- Vigencia para registro sanitario local
- Codificación
- Circulación
- Condiciones de venta
- Ficha técnica
- Documentos expedidos en el extranjero para comercialización
- Documentos nacionales para comercialización.

4.2. Semejanzas y diferencias en cuanto a la revisión y liberación de lotes de vacunas en Perú y la Unión Europea

En lo concerniente a las semejanzas y diferencias en cuanto a la revisión y liberación de lotes de vacunas en Perú y la Unión Europea (EMA) 2021. En el anexo 6, se muestran las semejanzas y diferencias en cuanto a la revisión y liberación de lotes de vacunas en Perú y la Unión Europea. Se pudo determinar que existen diferencias en cuanto a los siguientes aspectos que muestra la Tabla 4.

Tabla 4. *Diferencias en cuanto a la revisión y liberación de lotes*

Estándar Peruano	Estándar Europeo
<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="261 367 852 1207">• Contenido de la solicitud: La normativa peruana presenta mayor nivel de detalle en los requisitos en comparación de la europea, detallando adicional: a) respecto a datos del solicitante, categoría del laboratorio, droguería, teléfono, datos del director técnico y legal; dirección del almacén donde se ubique el lote a liberar; titularidad del registro sanitario o su certificado; en caso de que aplique por una autorización "excepcional", incluir documento oficial que acredite el estado de emergencia declarado en el país por la autoridad competente. b) En el caso de datos del producto, solicita, además: fecha de vencimiento del registro sanitario del lote, fecha de inicio de la validez del producto; en cuanto a datos del lote, se exige, además: fecha de salida del país de origen o exportador; nro. de factura o guía de empaque; condiciones del arribo; Nro. de documento de retiro de aduanas. Vigencia del certificado de BPM. <li data-bbox="261 1249 852 1707">• Documentos para acreditar la liberación: En la normativa peruana se exige: certificado de liberación de lote o de análisis de producto terminado, el que corresponda; copia de los rotulados de envases y del inserto del lote; certificado de negatividad de HIV, Hepatitis B y C en caso de plasma humanos utilizado; para producto extranjeros, registro de monitoreo de la cadena de frío desde el país de origen, estudios de estabilidad de estrés o en caso de desviaciones de la temperatura. 	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="852 367 1429 535">• Documentos para acreditar la liberación: En la europea se exige a diferencia de la peruana: autorización de comercialización válida (registro sanitario), y fechas de las pruebas

Adicionalmente, son semejantes en cuanto a autorizaciones especiales.

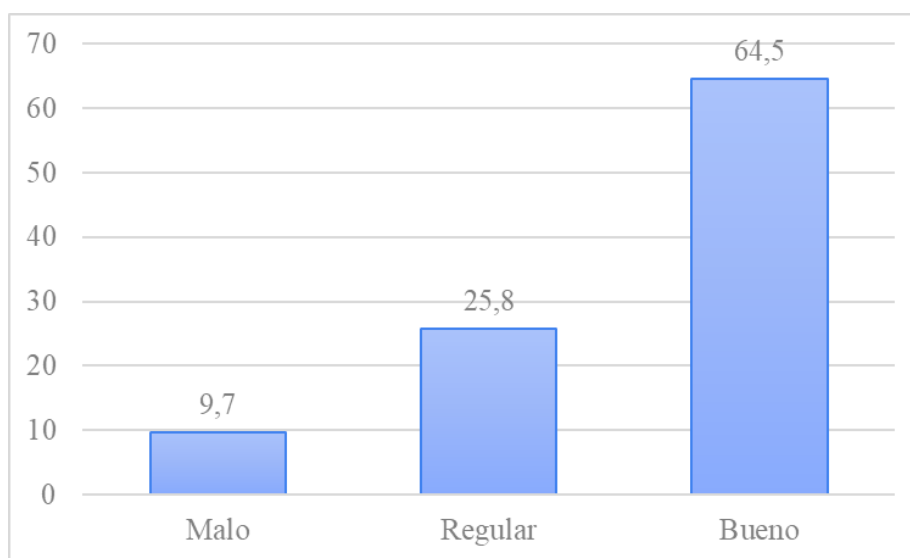
4.3. Evaluación de la eficacia en el cumplimiento de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú, 2021

En la presente sección se exponen los resultados descriptivos obtenidos en la encuesta. En la tabla 1 y figura 1, que a continuación se presentan, se exponen los resultados para la dimensión elaboración, de la variable Normativa de registros de vacuna.

Tabla 5. Resultados de la dimensión elaboración

Escalas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia acumulada
Malo	3	9.7	9.7
Regular	8	25.8	35.5
Bueno	20	64.5	100.0
Totales	31	100.0	100.0

Figura 1. Resultados de la dimensión elaboración



Nota. Cifras expresadas en porcentaje.

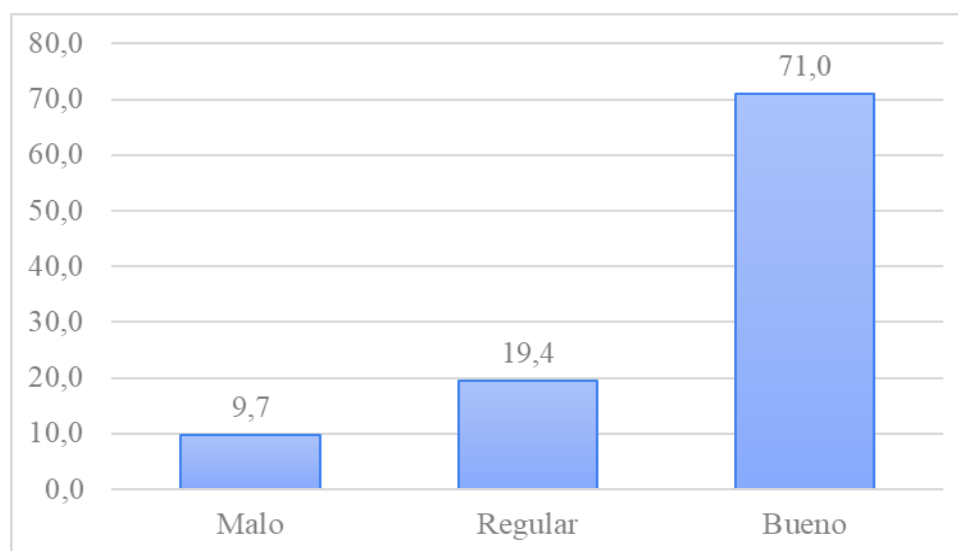
Se puede observar en la tabla 5 y figura 1, que el 9,7% (n = 3) de los encuestados consideró mala la dimensión elaboración, el 25,8% (n = 8) regular y el 64,5% (n = 20) buena, porcentaje que representa la mayoría. Esto indica que el proceso de elaboración de la vacuna, de acuerdo a los encuestados, cumple con los protocolos establecidos, se evalúa el nivel de pureza de la

vacuna y los principios activos están presentes conforme a lo indicado en el etiquetado. En la tabla 2 y figura 2 que a continuación se presentan, se exponen los resultados para la dimensión ensayos clínicos de la variable normativa de registros de vacuna.

Tabla 6. Resultados de la dimensión ensayos clínicos

Escalas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia acumulada
Malo	3	9.7	9.7
Regular	6	19.4	29.0
Bueno	22	71.0	100.0
Totales	31	100.0	100.0

Figura 2. Resultados de la dimensión ensayos clínicos



Nota. Cifras expresadas en porcentaje.

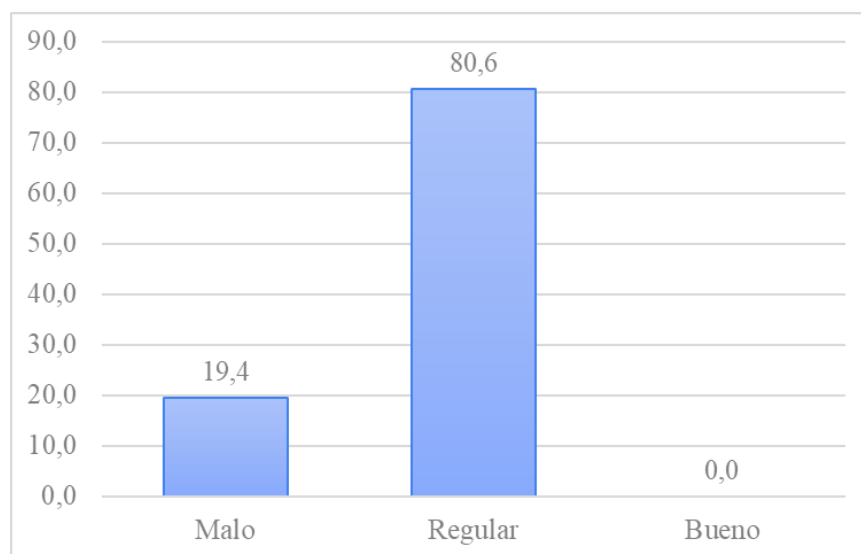
Tal como se desprende de la tabla 6 y figura 2, el 9,7% (n = 3) de los encuestados considera malo el nivel de la dimensión ensayos clínicos, el 19,4% (n = 6) regular y el 71,0% (n = 22) bueno. Esto indica que la mayoría de los encuestados evaluó como buena la dimensión, por lo tanto, consideran que se cumplen con los protocolos de seguridad y se evalúan los posibles efectos secundarios en los ensayos clínicos durante la elaboración de las vacunas, y además se certifica el potencial de la vacuna luego de los ensayos clínicos. En la tabla y figura 3 que

a continuación se presentan, se muestran los resultados para la dimensión autorización de la comercialización de la variable Normativa de registros de vacuna.

Tabla 7. Resultados de la dimensión autorización de comercialización

Escalas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia acumulada
Malo	6	19.4	19.4
Regular	25	80.6	100.0
Bueno	0	0.0	100.0
Totales	31	100.0	100.0

Figura 3. Resultados de la dimensión autorización de la comercialización



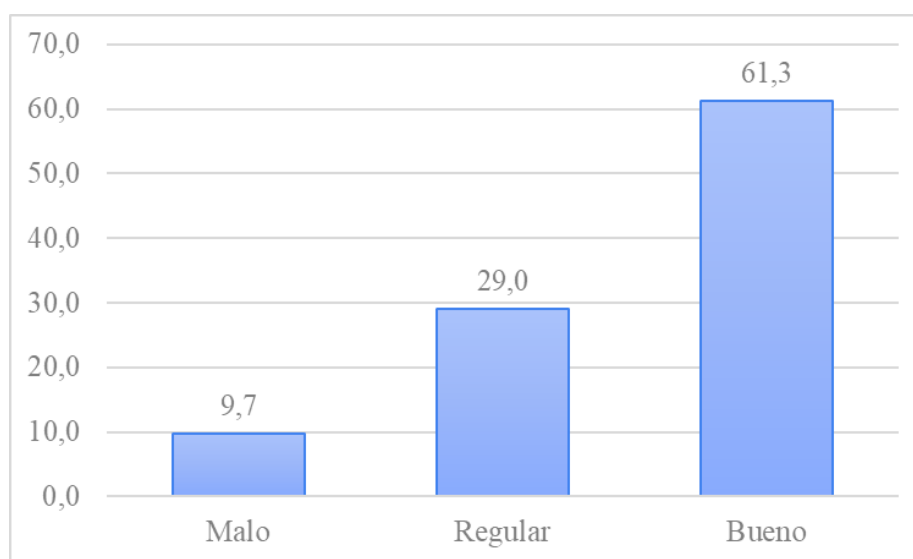
Nota. Cifras expresadas en porcentajes.

Se observa en la tabla 7 y figura 3, que el 19,4% (n = 6) calificó como mala la dimensión autorización de la comercialización, el 80,6% (n = 25) regular y ninguno como buena. Es así como la mayoría la ubicó en el nivel regular del baremo, por lo tanto, se puede decir que no existe una adecuada evaluación de los riesgos durante el proceso de autorización de comercialización de la vacuna ni tampoco un adecuado análisis de la calidad de las vacunas comercializadas. A continuación, se presentan en la tabla y figura 4, los resultados para la variable Normativa de registros de vacuna.

Tabla 8. Resultados de la variable Normativa de registro de vacunas

Escalas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia acumulada
Malo	3	9.7	9.7
Regular	9	29.0	38.7
Bueno	19	61.3	100.0
Totales	31	100.0	100.0

Figura 4. Resultados de la variable Normativa de registro de vacunas



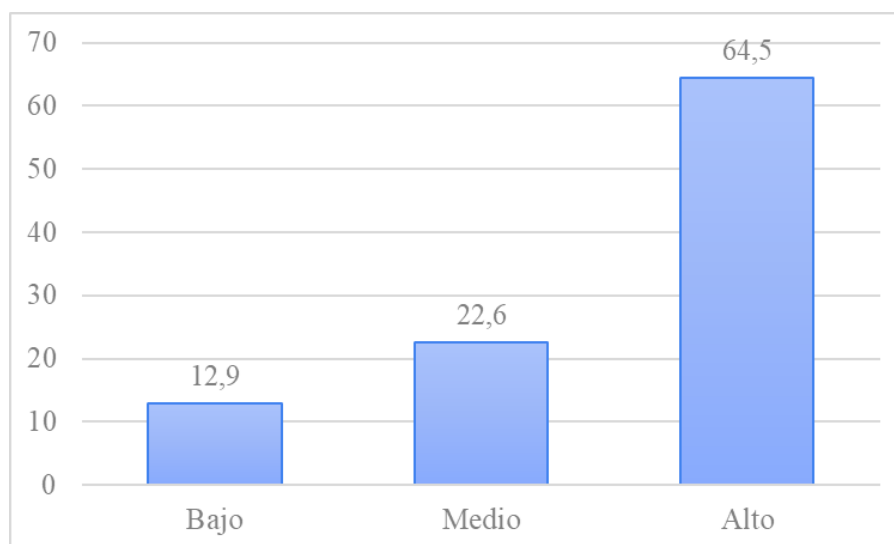
Nota. Cifras expresadas en porcentaje.

Tal como se observa en la tabla 8 y figura 4, el 9,7% (n = 3) consideró mala la variable Normativa de registro de vacunas, el 29,0% (n = 9) regular y el 61,3% (n = 19) bueno. Esto indica que la mayoría evaluó buena la variable, por lo tanto, se puede decir que en términos generales se cumple con la normativa de registro de vacunas en sus tres dimensiones: elaboración, ensayo y autorización a la comercialización. En la tabla y figura 5, que a continuación se presentan, se exponen los resultados para la dimensión revisión de la variable liberación de lote.

Tabla 9. Resultados de la dimensión revisión

Escalas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia acumulada
Bajo	4	12.9	12.9
Medio	7	22.6	35.5
Alto	20	64.5	100.0
Totales	31	100.0	100.0

Figura 5. Resultados de la dimensión revisión



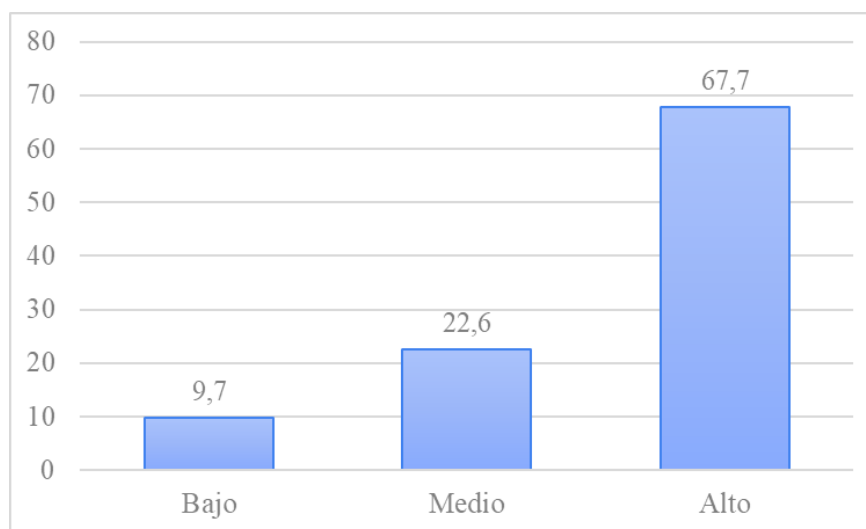
Nota. Cifras expresadas en porcentaje.

Se desprende de la tabla 9 y figura 5, que el 12,9% (n = 4) calificó como bajo el nivel de la dimensión revisión de la variable liberación de lote, el 22,6% (n = 7) medio y el 64,5% (n = 20) alto. Esto quiere decir, que los encuestados consideran que se cumple con las prácticas de control de calidad estipuladas en ley, se realiza un control independiente para evaluar los lotes de las vacunas que se liberan, y se constatan los métodos de fabricación conforme a los exigido en el reglamento, por lo tanto, el nivel de revisión es alto. En la tabla y figura 6 que a continuación se presentan, se exponen los resultados para la dimensión liberalización de la variable liberación de lote.

Tabla 10. Resultados de la dimensión liberalización

Escalas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia acumulada
Bajo	3	9.7	9.7
Medio	7	22.6	32.3
Alto	21	67.7	100.0
Totales	31	100.0	100.0

Figura 6. Resultados de la dimensión liberalización



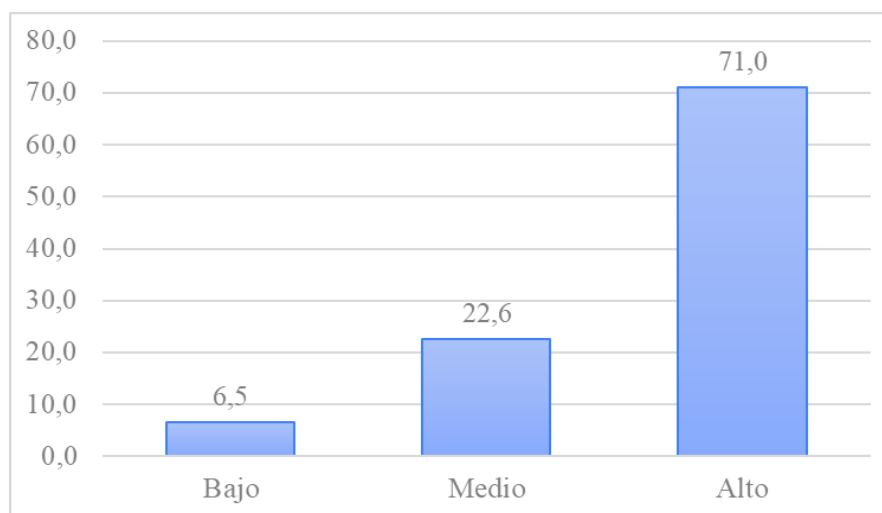
Nota. Cifras expresadas en porcentaje

Se puede observar en la tabla 10 y figura 7, que el 9,7% (n = 3) evaluó bajo el nivel de la dimensión liberalización, el 22,6% (n = 7) medio y 67,7% (n = 21) alto, es decir, la mayoría calificó como alto a esta dimensión, por lo que consideran que se aplican de manera adecuada los protocolos de producción y control de las vacunas, se constata el certificado de calidad del IFA y se constata con el certificado de liberación. En la tabla y figura 7 que a continuación se presentan, se exponen los resultados para la variable liberación de lote.

Tabla 11. Resultados variable *liberación de lote*

Escalas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia acumulada
Bajo	2	6.5	6.5
Medio	7	22.6	29
Alto	22	71.0	100.0
Totales	31	100.0	100.0

Figura 7. Resultados de la variable *liberación de lote*



Nota. Cifras expresadas en porcentaje.

De acuerdo a lo observado en la tabla 11 y figura 7, el 6,5% (n = 2) de los encuestados consideró bajo el nivel de la variable liberación de lote, el 22,6% (n = 7) medio y el 71,0% (n = 22) alto, este porcentaje representa a la mayoría. Según lo expresado en la encuesta esta función de liberación de lote, en efecto, garantiza la calidad de los medicamentos de naturaleza biológica, que son comercializados y distribuidos en el país, desde su origen, procedimientos de fabricación y control de calidad.

De acuerdo a la encuesta realizada, el cumplimiento de la normativa de registros de vacunas es bueno, ya que tal como se observa en la tabla y figura 4. El 61,3% (n =19) la evaluó como buena. De la misma manera le fue asignada una calificación alta al proceso de liberación de lotes aplicados en Perú, 2021, por el 71,0% (n = 22) de los encuestados.

4.4. Resultados del análisis comparativo de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA)

Se pudo desarrollar un estudio comparativo de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA) 2021. En el cual se determinaron diferencias en cuanto a normativas de registro de vacunas:

- Los requisitos para inscripción
- Plazos de evaluación y calificación
- Rotulado de envases
- Rotulado de envases mediato
- Rotulado de envases inmediato
- Inserto/ prospecto

En lo que respecta a la liberación del lote, las diferencias son en los siguientes aspectos:

- Contenido de la solicitud
- Documentos para acreditar la liberación

Adicionalmente, hay semejanzas, o lo que es lo mismo, no hay diferencias en el área de normativa de registro de vacunas, en cuanto a:

- Criterios exigidos para registro sanitario local
- Vigencia para registro sanitario local
- Codificación
- Circulación
- Condiciones de venta
- Ficha técnica
- Documentos expedidos en el extranjero para comercialización
- Documentos nacionales para comercialización.

Respecto a la liberación del lote, la semejanza es en el aspecto de autorizaciones especiales.

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

Respecto a las semejanzas y diferencias entre la fabricación, ensayos clínicos y autorización de comercialización de vacunas en Perú y la Unión Europea (EMA) 2021, se pudo determinar que existen diferencias en los requisitos para inscripción presentando mayor nivel de detalle la normativa europea; en los plazos de evaluación y calificación, ya que en la unión europea se presenta un plazo mayor para la evaluación y calificación para otorgar el registro sanitario estándar con una diferencia de tres meses; rotulado de envases, la normativa peruana tiene mayor nivel de detalle para el rotulado; rotulado de envases mediato, la norma peruana en este sentido es más específica que la europea; rotulado de envases inmediato, la norma peruana exige la exposición en el rotulado de más información que la europea; inserto/prospecto, la normativa europea a este respecto presenta mayor nivel de detalle que la peruana, colocando más información.

Es de notar que no hay diferencias en cuanto a: criterios exigidos para registro sanitario local, vigencia para registro sanitario local, codificación, circulación, condiciones de venta, ficha técnica y documentos expedidos en el extranjero y nacionales para comercialización. Se puede observar que en cuanto a la fabricación, ensayos clínicos y autorización de comercialización de vacunas en Perú y la Unión Europea, son más los ítems donde hay semejanzas que donde hay diferencias. En el caso de las diferencias, la mayoría de ellas van en función de que en Perú se pide más información y se solicitan más requisitos que en la Unión Europea, lo que supone que en Perú es mucho más difícil realizar falsificación de medicamentos.

Pandey et al. (2021) también hacen aportes importantes para evitar la falsificación o alteración de la composición de los medicamentos, ya que determinaron que las técnicas de *blockchain* son efectivas para detectar medicamentos originales, detectar medicamentos con signos de modificación en su composición y para revelar la escasez de medicamentos. En el estudio de la OECD/EUIPO (2020) también se pudo constatar que la región de África se ve afectada por los medicamentos falsificados y de mala calidad, que afectan la salud de las próximas generaciones, ya que los mecanismos de regulación para evitar estos actos delictivos no son suficientes.

De la misma manera Bolla et al. (2020), determinaron que métodos como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, la espectroscopia infrarroja y la espectroscopia ultravioleta-visible, son procedimientos que son ampliamente utilizados en la detección de productos farmacéuticos falsificados, concluyendo que es importante que los países, en especial aquellos de bajo desarrollo, deben intensificar el uso de mecanismos de detección de falsificaciones.

Así mismo, Jarrett et al. (2020) en su estudio, también demostraron que hay técnicas que pueden coadyuvar a prevenir la falsificación, comprobaron que la aplicación de estándares de trazabilidad GS1 al nivel del empaque primario de las vacunas es viable y de bajo costo, en conjunto con la digitalización integral de los medicamentos, garantizan un nivel elevado de seguridad en la falsificación de medicamentos, previniendo el desvío y robo. Adicionalmente, Huachaca (2019) encontró otra forma de detectar la falsificación en medicamentos, por medio de la aplicación de pruebas de identificación de tabletas de naproxeno sódico por el procedimiento de Espectroscopia Raman, mejorando así los controles de calidad.

En lo que respecta a las semejanzas y diferencias en cuanto a la revisión y liberación de lotes de vacunas en Perú y la Unión Europea (EMA) 2021, se pudo determinar que existen diferencias en cuanto a: contenido de la solicitud, la normativa peruana presenta mayor nivel de detalle en los requisitos en comparación de la europea, y respecto a: datos del solicitante datos del producto y datos del lote. También se evidenciaron diferencias en cuanto a los documentos para acreditar la liberación, ya que la normativa peruana solicita: certificado de liberación de lote o de análisis de producto terminado, copia de los rotulados de envases y del inserto del lote, certificado de negatividad de HIV, Hepatitis B y C en caso de plasma humanos utilizado; para productos extranjeros, registro de monitoreo de la cadena de frío desde el país de origen, estudios de estabilidad de estrés o en caso de desviaciones de la temperatura. En la europea se exige a diferencia de la peruana: autorización de comercialización válida (registro sanitario), y fechas de las pruebas. Adicionalmente, son semejantes en cuanto a autorizaciones especiales.

Al contrario que las evidencias encontradas en este estudio, que permiten concluir que la normativa peruana tiene regulación suficiente para la revisión y liberación de lotes de

vacunas, reduciendo las posibilidades de falsificación y desvió de vacunas, en el estudio de Mamtashanti et al. (2020) se determinó que existen deficiencias significativas en las regulaciones normativas, y que gran parte de los medicamentos de la India son considerados de mala calidad, debido a las mismas, recomendando los autores los procedimientos de serialización y blockchain.

En lo concerniente a la evaluación de la eficacia en el cumplimiento de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú, 2021. Se pudo determinar en la encuesta realizada, que el cumplimiento de la normativa de registros de vacunas es bueno, ya que tal como se observa en la tabla y figura 4. El 61,3% (n =19) la evaluó como buena. De la misma manera le fue asignada una calificación alta al proceso de liberación de lotes aplicados en Perú, 2021, por el 71,0% (n = 22) de los encuestados. Estos resultados difieren de los obtenidos por Mamtashanti et al. (2020), quienes determinaron que las deficiencias en las normativas son causantes de la mala calidad de los medicamentos de la India.

Respecto al objetivo general, desarrollar un estudio comparativo de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA) 2021. Se concluyó de la comparación entre la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA) 2021; diferencias en cuanto a normativas de registro de vacunas en los siguientes aspectos: los requisitos para inscripción, plazos de evaluación y calificación, rotulado de envases, rotulado de envases mediato, rotulado de envases inmediato, e inserto/ prospecto. En lo que respecta a la liberación del lote, las diferencias son en los siguientes aspectos: contenido de la solicitud y documentos para acreditar la liberación. Adicionalmente, se identificaron semejanzas, o lo que es lo mismo, no hay diferencias en el área de normativa de registro de vacunas, en cuanto a: criterios exigidos para registro sanitario local, vigencia para registro sanitario local, codificación, circulación, condiciones de venta, ficha técnica, documentos expedidos en el extranjero para comercialización y documentos nacionales para comercialización. Respecto a la liberación del lote, la semejanza es solo en el aspecto de autorizaciones especiales.

Por el contrario, Yuanyuan et al. (2019) determinaron que la descoordinación en el sistema de trazabilidad del proceso de vacunas, obstaculiza las labores de monitoreo de las vacunas

realmente utilizadas, por lo que la reglamentación debe ser más estricta. También Moreno et al. (2018) comprobaron que las deficiencias de las autoridades reguladoras, coadyuvan a la proliferación de medicamentos de mala calidad, por lo que se requiere intensificar las acciones que conduzcan al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, así mismo, los autores recomiendan intercambiar experiencias a nivel regional y mundial con otras agencias reguladoras, para lograr una mayor articulación de los aspectos normativos y de registros, entre otros. En el estudio de Bolla et al. (2020) también se hace énfasis en la importancia de intensificar el uso de mecanismos de detección de falsificaciones farmacéuticas, con el objetivo de incrementar la seguridad de las personas.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

En base a los resultados se realizan las siguientes conclusiones:

- Se pudo identificar en la comparación entre los requisitos para la inscripción de productos sanitarios en la Unión Europea y Perú, se destacan diferencias notables. La UE solicita más información y reuniones previas con el concejo evaluador, mientras que en Perú se requieren documentos adicionales como proyecto de ficha técnica y certificados de libre comercialización. Los plazos de evaluación son más extensos en la UE, con una diferencia de tres meses para el registro estándar. En cuanto al etiquetado de envases, la normativa peruana exige detalles más específicos, especialmente en el etiquetado mediato e inmediato. La normativa europea presenta más detalles en el prospecto, incluyendo advertencias sobre la fecha de vencimiento. A pesar de estas divergencias, se observaron similitudes en criterios para el registro sanitario local, vigencia, codificación, circulación, condiciones de venta y documentos necesarios para la comercialización, tanto a nivel nacional como extranjero.
- En lo concerniente a la revisión y liberación de lotes de vacunas entre Perú y la Unión Europea (EMA) en 2021, se observaron diferencias en la normativa. La normativa peruana detalla más los requisitos de la solicitud, incluyendo información detallada del solicitante y del producto, mientras que la europea se centra en la autorización de comercialización y fechas de pruebas. En cuanto a los documentos para la liberación, Perú exige certificados específicos y copias de rotulados, incluyendo requisitos adicionales para productos extranjeros, como registros de monitoreo de la cadena de frío. La normativa europea se enfoca en la autorización de comercialización y fechas de pruebas. A pesar de estas diferencias, ambas normativas comparten similitudes en cuanto a las autorizaciones especiales.
- Se pudo determinar que el cumplimiento de la normativa de registros de vacunas en Perú es bueno, con 61,3% (n =19) de aprobación en las opiniones obtenidas. De la misma manera le fue asignada una calificación alta al proceso de liberación de lotes aplicados en Perú, 2021, por el 71,0% (n = 22) de los encuestados, de acuerdo a estos

resultados, es eficaz el cumplimiento de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú, 2021.

- Se pudo determinar en el análisis comparativo de las normativas de registros de vacunas y el proceso de liberación de lotes en Perú y la Unión Europea (EMA) en 2021, se identificaron diferencias en requisitos para inscripción, plazos de evaluación, rotulado de envases, rotulado mediato e inmediato, y en el inserto/prospecto. En cuanto a la liberación del lote, las diferencias se encontraron en el contenido de la solicitud y los documentos requeridos. Sin embargo, se observaron similitudes en criterios para registro sanitario local, vigencia, codificación, circulación, condiciones de venta, ficha técnica, documentos extranjeros y nacionales para comercialización. Respecto a la liberación del lote, la similitud radica en las autorizaciones especiales.

CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Świczkowski D, Zdanowski S, Merks P, Szarpak L, Vaillancourt R, Jaguszewski M. The plague of unexpected drug recalls and the pandemic of falsified medications in cardiovascular medicine as a threat to patient safety and global public health: A brief review. *Cardiology Journal*. 2020;(33346374): 1-7.
2. Sánchez M, Víquez D, Blanco J, Quesada M, León-Salas A. Medicamentos falsificados y subestándar: Un problema para la salud pública de Costa Rica y del Mundo. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. 2021; 15(1): 1-14.
3. Organización Mundial de la Salud. Alerta de Productos Médicos N°2/2021: Vacuna COVID-19 BNT162b2 falsificada. [Online].; 2021 [cited 2021 december] 1. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/26-03-2021-medical-product-alert-n-2-2021-falsified-covid-19-vaccine-bnt162b>.
4. Herranz A, Negro E, Grupo de trabajo SEFH-CGCOF. Directiva Europea de Medicamentos Falsificados: luces y sombras para la Farmacia Hospitalaria. *Farmacia Hospitalaria*. 2018; 42(3): 43-44.
5. ANACAB. Medicamentos ilegales en el Perú: Diagnóstico de la situación y recomendaciones de política. Lima; 2019.
6. Pandey P, Litoriya R. Securing E-health Networks from Counterfeit Medicine Penetration Using Blockchain. *Wireless Personal Communications*. 2021 [cited 2022 july]; 117: 7-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11277-020-07041-7>.
7. OECD/EUIPO. Africa and counterfeit pharmaceuticals in the times of COVID-19. *Journal of Intellectual Property Law & Practice*. 2020 [cited 2022 july]; 15(6): 417-418. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/a7c7e054-en>.

8. Bolla A, Patel A, Priefer R. The silent development of counterfeit medications in developing countries – A systematic review of detection technologies. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020 [cited 2022 september]; 587: 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119702>.
9. Mamtashanti M, Rahul J, Kashyap T. A Review On Regulatory Requirements To Prevent Counterfeit Drugs In India. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2020 [cited 2022 september]; 10(3): 257-262. Disponible en: <http://DOI:10.5330/ijpi.2020.3.47>.
10. Yuanyuan Z, Shuling W, Yalan H. Analysis of Laws and Regulations on Vaccine Quality Control in China. *Asian Journal of Social Pharmacy*. 2019 [cited 2022 september]; 14(3): 92-99. Disponible en: <http://asianjssp.syphu.edu.cn/CN/abstract/abstract547.shtml>.
11. Jarrett S, Wilmansyah T, Bramanti Y, Alitamsar H, Alamsyah D, Krishnamurthy K, et al. The role of manufacturers in the implementation of global traceability standards in the supply chain to combat vaccine counterfeiting and enhance safety monitoring. *Vaccine*. 2020 [cited 2022 september]; 38(52): 8318-8325. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.011>.
12. Huachaca D. Detección de la falsificación de naproxeno sódico en tabletas por el método espectroscópico Raman. Tesis de Maestría. Lima, Perú. [citado 2022 diciembre] Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/11298/Huachaca_ld.pdf?sequence=3&isAllowed=y; Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019.
13. Moreno-Exebio L, Sayritupac , Rodríguez-Calzado J, Rodríguez-Tanta Y. Características de los medicamentos de baja calidad en el Perú del 2005-2014. *Ciencia e Investigación*. 2018; 21(1): 27-34.

14. Lalitha N. Regulatory Standards in Pharmaceuticals and Consumers: Missing Links. Globalization and Standards. 2014 [cited 2022 september];: 143-163. Disponible en: DOI 10.1007/978-81-322-1994-1_7.
15. Videnza Consultores. Medicamentos ilegales en el Perú: Diagnóstico de la situación y recomendaciones de política Lima, Perú: Videnza Consultores. [citado 2022 diciembre] Disponible en: https://www.comexperu.org.pe/upload/articles/publicaciones/estudios/Medicamentos_Ilegales_Final.pdf; 2019.
16. Sciacchitano , Bartolazzi A. [cited 2022 september] Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.647955>. [Online].; 2021.
17. Unión Europea. <https://vaccination-info.eu/es/datos-sobre-las-vacunas/autorizacion-de-vacunas-en-la-union-europea>. [Online].; 2020.
18. Agencia Europea de Medicina. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_es.pdf. [Online].; 2016.
19. DS N° 016-2011-SA. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/272181/243290_16_-_DS_N_C2_B0_016-2011-SA.pdf20190110-18386-a4eggt.pdf. [Online].; 2011.
20. NTS N° 165-MINSA/2020/INS. https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/RD%20PRA%20OGITT/Resoluci%C3%B3n%20Ministerial%20N%C2%B0%20686-2020-MINSA_Lineamientos%20para%20investigacion%20nuevas%20vacunas.pdf. [Online].; 2020.

21. Ministerio de Salud. Investigación y desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas. NTS N° 165-MINSA/2020/INS. Lima, Perú.; 2020.
22. Palacios I, Martínez M, Castro V, Guevara A. [citado 2022 septiembre] https://www.paho.org/en/file/29483/download?token=rg77_ypQ. [Online].; s.f..
23. DS-016-2018-SA. <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/183088/Decreto-Supremo-016-2018-SA.PDF>. [Online].; 2018.
24. Decreto Supremo N° 002-2021-SA. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-supremo-que-aprueba-el-reglamento-para-el-registro-s-decreto-supremo-n-002-2021-sa-1918580->. [Online].; 2021.
25. Sengupta A. Medicamentos biológicos: obstáculos al acceso Malasia: Jutaprint; 2018.
26. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. [citado 2022 septiembre] <https://vacunasaep.org/printpdf/documentos/manual/cap-1>. [Online].; 2021.
27. Tamayo M. El Proceso de la Investigación Científica S.A. L, editor.: México; 2012.
28. Hernández R., Fernández C, y Baptista P. Metodología de la investigación Hill MG, editor. México; 2014.
29. Arias J, Villasís M, y Miranda M. El protocolo de investigación III: la población de estudio. Revista Alergia México. 2016; 63(2): 201-206.
30. Arias F. El proyecto de investigación. Caracas : Editorial Episteme; 2012.
31. CamposG, y Lule N. La observación, un método para el estudio de la realidad.. Xihmai. 2012; VII(13): 45-60.

32. Valenzuela M. Importancia de las vacunas en Salud Pública: hitos y nuevos. *Revista Médica Clínica Los Condes*. 2020; 31(4): 233-239.
33. Organización Mundial de la Salud. Vacunas e inmunización: ¿qué es la vacunación? [Online].; 2021 [cited 2021 diciembre 02]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?adgroupsurvey=&gclid=Cj0KCQiAweaNBhDEARIsAJ5hwbeIJDIVGoOcLGFTRIBFq7vnbo8W7Zd614qgAvhmSuYwZH8tUoMjAz0aAiuhEALw_wcB.
34. Pascu G, Hancu G, Rusu A. Pharmaceutical Serialization, a Global Effort to Combat Counterfeit Medicines. *Acta Marisiensis - Seria Medica*. 2020 66; 4(132-139).
35. Vera O. La falsificación de medicamentos: Un riesgo de enorme gravedad para la salud pública. *Revista Cuadernos*. 2019; 60(1): 67-75.
36. Carrasco S. *Metodología de la investigación científica* Lima, Perú: San Marcos; 2017.

CAPÍTULO VIII. ANEXOS

Anexo 1. Operacionalización de las variables del estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala	Valor final
Normativa de registro de vacuna	Son normativas que regulan el registro sanitario otorgado a los fabricantes de medicamentos, y que les posibilita a producir, importar, distribuir, promocionar, y vender estos productos, condicionados por el resto de las disposiciones en la materia (19).	Reglamentaciones que facultan al fabricante a producir, comercializar las vacunas y derivados de plasmas, y al mismo tiempo lo obligan a realizar pruebas en todo el proceso para garantizar la calidad de las mismas (15).	Elaboración	Proceso de elaboración	Likert	-En desacuerdo -Indeciso -Totalmente de acuerdo
				Pureza		
				Principios activos		
			Ensayos clínicos	Protocolo de seguridad		
				Efectos secundarios		
				Seguridad de la vacuna		
			Autorización de comercialización	Riesgos de vacuna		
				Calidad		
				Beneficios		
Liberalización de lotes	Es un procedimiento de valoración ejecutado por la autoridad reguladora de cada país, a cada lote individual de vacuna o derivado de plasma humano autorizado (DS-016-2018-SA, 2018)	Constituye un método diseñado por las Autoridades Nacionales Reguladoras de cada país para garantizar la calidad de los medicamentos de naturaleza biológica, que son comercializados y distribuidos en el mismo (25).	Revisión	Control de calidad	Likert	En desacuerdo -Indeciso -Totalmente de acuerdo
				Control independiente		
				Métodos de fabricación		
			Liberalización	Protocolo de producción y control		
				Certificado de calidad		
				Certificación de liberación		

Anexo 02 Matriz de consistencia

Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis
<p>General: ¿Cuáles son las semejanzas y diferencias que se obtienen de un estudio comparativo de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA), 2021?</p>	<p>General: Desarrollar un estudio comparativo de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA), 2021.</p> <p>Específicos:</p> <p>(1) Determinar las semejanzas y diferencias en cuanto a la fabricación, ensayos clínicos y autorización de comercialización de vacunas en Perú y la Unión Europea (EMA), 2021.</p> <p>(2) Determinar las semejanzas y diferencias en cuanto a la revisión y liberación de lotes de vacunas en Perú y la Unión Europea (EMA), 2021.</p> <p>(3) Evaluar la eficacia en el cumplimiento de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú, 2021.</p>	<p>General: Existen semejanzas y diferencias del estudio comparativo de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú y en la Unión Europea (EMA), 2021.</p>

Anexos 03 Cuestionario

Estimado, la presente encuesta tiene como finalidad obtener su percepción respecto a la eficacia de la normativa de registros de vacunas y del proceso de liberación de lotes aplicados en Perú, 2021, para ello deberá leer con detenimiento cada ítem presentado y responder según la escala propuesta. Por favor no dejar ninguno de los ítems en blanco

Gracias

ED = En desacuerdo, I = Indeciso; DA = De acuerdo

De manera general, en el país:

N°	Ítem	ED	I	DA
1	El proceso de elaboración de vacunas cumple cabalmente con todos los protocolos establecidos			
2	Se evalúa el nivel de pureza de las vacunas que se desarrollan en el país			
3	Se constata que los principios activos de las vacunas estén presentes conforme a lo indicado en el etiquetado			
4	Se cumplen los protocolos de seguridad en los ensayos clínicos durante la fabricación de las vacunas			
5	Se evalúan los potenciales efectos secundarios en los ensayos clínicos durante la fabricación de las vacunas			
6	Se certifica el potencial de las vacunas, luego de los ensayos clínicos			
7	Se evalúan los riesgos durante el proceso de autorización de comercialización de vacunas			
8	Se analiza la calidad de las vacunas comercializadas			
9	Se cumplen con las prácticas de control de calidad estipuladas en ley			
10	Se realiza un control independiente para evaluar los lotes de las vacunas que se liberan			
11	Se constatan los métodos de fabricación conforme a los exigido en el reglamento			
12	Se aplican los protocolos de producción y control de las vacunas			
13	Se constata el certificado de calidad del IFA			
14	Se constata con el certificado de liberación			

Anexos 04 Lista de cotejo

Aspectos	Perú	Unión Europea	Diferencias
Registro Sanitario Local			
Criterios exigidos			
Vigencia			
Plazos de evaluación			
Plazos de calificación			
Codificación			
Circulación			
Condiciones de venta			
Rotulado, ficha técnica e inserto			
Rotulado de envases			
Rotulado de envases mediato			
Rotulado de envases inmediato			
Documentación exigida para comercialización			
Documentos expedidos en el extranjero			
Documentos nacionales			
Documentación para expedición de la certificación de liberación de lote			
Contenido de la solicitud			
Documentos para acreditar la liberación			
Autorizaciones especiales			

Anexo 05 Semejanzas y diferencias entre la fabricación, ensayos clínicos y autorización de comercialización de vacunas en Perú y la Unión Europea

Aspectos	Perú		Unión Europea		Diferencias
	Referencia	Descripción	Referencia	Descripción	
Registro Sanitario Local					
Criterios exigidos	DS-002-2021-SA (Reglamento para el Registro Sanitario Condicional de medicamentos y Productos biológicos)	a) Relación beneficio - Riesgo positiva b) Compromiso del solicitante para entregar la totalidad de datos de los estudios clínicos dentro del plazo, una vez aprobado el registro sanitario condicional. C) Si se satisfacen necesidades médicas no cubiertas d) Las ventajas para la salud pública que se derivan de la disponibilidad inmediata del medicamento o producto biológico en cuestión, deben ser superiores al riesgo inherente a que todavía se necesiten más datos.	CE-507-2006 (Reglamento sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano) EMA	a) El balance beneficio-riesgo del medicamento es positivo; b)Es probable que el solicitante pueda proporcionar datos completos después de la autorización; c) el medicamento satisface una necesidad médica insatisfecha; d) el beneficio de la disponibilidad inmediata del medicamento para los pacientes es mayor que el riesgo inherente al hecho de que aún se requieran datos adicionales. e) Solicitud de autorización de comercialización indicando la intención del Registro (autorización) condicional	Respecto al registro condicional, los criterios considerados son los mismos.
Requisitos para inscripción	DS- 020-2021-SA (Reglamento Que Regula la Presentación y Contenido de los documentos Requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos: DS-002-2021-SA	1. Solicitud con carácter de declaración jurada según formato de la ANM (solicitud única de comercio exterior - SUCE). 2. Expediente técnico o dossier según estructura Documento Técnico Compun (DTC) con los siguientes: a) Documentos de Control de Calidad del IFA, producto terminado y excipientes. b) Copia del Certificado de Liberación de Lote emitido por la Autoridad Competente del país de origen para productos importados, según corresponda. c) Documentación que contenga los estándares y materiales de referencia del IFA y producto terminado, debiendo incluir sus especificaciones. d) Descripción del proceso de manufactura del IFA y producto terminado y su validación. e) Estudios de estabilidad del IFA y producto terminado.	EMA - ICH guideline M4 (R4) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD EMA - ICH topic M4Q (Common Technical Document for Registration of Pharmaceuticals for human Use - Quality) Ema - ICH M4 E (Common Technical document for	1. Solicitud de elegibilidad entre 18 y 7 meses previos a la solicitud de autorización de comercialización (registro sanitario). 2. Notificación de la intención de presentar una solicitud de registro al menos 7 meses antes de presentar la solicitud del registro estándar. 3. Recomiendan realizar reuniones previas a la presentación de la solicitud del registro para obtener asesoramiento adecuado orientados a cumplir con los requisitos legales y reglamentarios, lo cual acelera el proceso de evaluación. 4. Entre 2 a 3 meses antes de presentar la solicitud de registro, se debe confirmar la fecha comunicada para ello. 5. Solicitud según formato del EMA 6. Dossier de acuerdo al Common Technical Document (CTD), con los siguientes documentos: a) Control de calidad del principio activo, producto terminado y excipientes. b) Información general del componente activo (IFA) c) Información de manufactura del IFA	1. En el estándar Europeo, se requieren adicionalmente, 2 solicitudes antes de la solicitud de registro o autorización: una de elegibilidad y otra de notificación de intención de presentar una solicitud de registro. Ambas condicionadas con tiempo dentro de 18 a 7 meses antes de realizar la solicitud de registro o autorización. 2. En el estándar Europeo, recomiendan previo a la solicitud del registro, reuniones previas con miembros del concejo evaluador con fines de asesoramiento para el cumplimiento de requisitos legales y reglamentarios, lo

		<p>f) Copia del certificado de producto farmacéutico o certificado de libre comercialización emitido por la Autoridad competente del país de origen o del exportador.</p> <p>g) Copia simple del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del fabricante nacional o extranjero emitido por ANM.</p> <p>h) Copia del documento con la información del Sistema de envase-cierre.</p> <p>i) Copia del documento que contiene el desarrollo farmacéutico del producto terminado y caracterización del IFA.</p> <p>j) Copia del proyecto de ficha técnica e inserto.</p> <p>k) Copia de los proyectos de los rotulados en idioma español del envase mediato e inmediato.</p> <p>l). Estudios preclínicos (fases 1, 2 y 3) y estudios clínicos</p> <p>m) Plan de gestión de riesgos.</p> <p>n) Copia del Certificado de Negatividad de HIV, Hepatitis B y C y otros que determine la ANM por motivos epidemiológicos del país de origen del producto biológico, en el caso de derivados de plasma humano usados en el proceso de fabricación.</p> <p>o) Copia del Certificado de Negatividad de Encefalopatía espongiforme bovina y otros que considere la ANM por motivos epidemiológicos del país de origen del producto biológico, en el caso de productos biológicos derivados de ganado bovino, ovino y caprino.</p> <p>p) Para registro condicional, adicionalmente, Carta de Obligaciones específicas, incluyendo la justificación respecto a la información no presentada, así como el plan o cronograma de cumplimiento.</p> <p>q) Para registro condicional, documento que sustente o declare que cumple con los Criterios exigidos para registro condicional.</p>	<p>registration of Pharmaceuticals for human Use - Efficacy</p> <p>Ema ICH M4 S (Common Technical Document for registration of Pharmaceuticals for human Use-safety)</p>	<p>d) Caracterización del IFA y especificaciones</p> <p>e) Estudios de estabilidad del IFA</p> <p>f) Descripción y composición del PT</p> <p>g) Información Desarrollo farmacéutico del PT</p> <p>h) documentos Manufactura o fabricación del PT y validación</p> <p>i) Control de calidad de Excipientes y PT especificaciones y validación</p> <p>j) Estándar de referencia o materiales del PT</p> <p>k) Sistema de cierre del envase del producto</p> <p>l) Estudios de estabilidad del PT</p> <p>m) Documentos de Instalaciones y Equipos</p> <p>n) Evaluación de seguridad de agentes adversos</p> <p>o) Excipientes</p> <p>p) Información Regional (ubicación)</p> <p>q) Compatibilidad del producto con diluyentes de reconstitución</p> <p>r) Estudios clínicos y preclínicos</p> <p>s) Conclusiones de los beneficios y riesgos</p> <p>t) Plan de Gestión del Riesgo</p>	<p>cual ayuda en la celeridad del proceso.</p> <p>3. En el estándar Europeo, se debe reconfirmar la fecha en la que se procederá a realizar o presentar la solicitud de registro, esto es entre 2 y 3 meses antes.</p> <p>4. En el estándar peruano se solicita como parte de la documentación del CDT, proyecto de ficha técnica e inserto (prospecto), que no se indica en la documentación del EMA en su CTD.</p> <p>5. En la peruana, se solicita certificados de libre comercialización y copia del certificado de liberación de lote; procedimiento o documento que es parte del proceso mismo el cual demanda un procedimiento a parte en el EMA, con su respectiva documentación y para el cual, requiere del Registro sanitario o autorización de comercialización.</p> <p>6. En la Peruana se requiere además, Copia del Certificado de Negatividad de HIV, Hepatitis B y C y otros que determine la ANM por motivos epidemiológicos del país de origen del producto biológico, en el caso de derivados de plasma humano usados en el proceso de fabricación y Copia del Certificado de Negatividad de Encefalopatía espongiforme bovina y otros que considere la</p>
--	--	--	--	--	---

					ANM por motivos epidemiológicos del país de origen del producto biológico, en el caso de productos biológicos derivados de ganado bovino, ovino y caprino. La normativa europea presenta mayor nivel de detalles que la peruana.
Vigencia					No hay diferencias
Plazos de evaluación y calificación	Para Registro condicional: DS-002-2021-SA	- Solicitudes nuevas no más de 90 días calendarios - Para productos precalificados por OMS, EMA, cuyos informes estén disponibles, 30 días calendario.	Registro condicional: CE-507-2006 EMA	150 días activos	Se establecen un rango de tiempo mayor en la Unión de Europea, que dista de 60 días. Por otro lado, en la peruana, se indica que si se tratan de productos precalificados por EMA u OMS, cuyos informes estén disponibles, el período de evaluación disminuye a 30 días, haciendo una diferencia de 120 días respecto a EMA.
	Para Registro estándar: DS-001-2016-SA:TUPA del MINSA (procedimiento 72)	180 días calendarios	Registro estándar: CE-726-2004 EMA	210 días activos	En la UE se establece un período de tiempo mayor para la evaluación y calificación para otorgar el registro sanitario estándar, haciendo una diferencia de 3 meses.
Codificación	Para Registro Sanitario Condicional: DS-002-2021-SA	BEC0000: producto biológico extranjero condicional BNC0000: producto biológico nacional condicional			
	Para Registro Sanitario estándar: DS-020-2021-SA	BE0000: Producto biológico extranjero. BN0000: Producto biológico nacional.			
Circulación	DS - 002-2021-SA	Deben presentar las características autorizadas, de lo contrario, se deberá solicitar la autorización de las modificaciones ante la ANM (DIGEMID)	EMA	Deben presentar las características autorizadas, de lo contrario, se deberá solicitar la autorización de las modificaciones ante la EMA	No hay diferencias

Condiciones de venta	DS-020-2021-SA/ DS - 002-2021-SA	“De venta con receta Médica” o “De venta con receta especial numerada” Según indicaciones del Inserto.	Directiva CE - 83 - 2001 (Diario Oficial de las Comunidades Europeas)	Sujeto a receta Médica o De venta con receta medica especial	No hay diferencias
Rotulado, ficha técnica e inserto					
Rotulado de envases	DS - 002-2021-SA	<ul style="list-style-type: none"> - Idioma español, indeleble, legible y visible. - Puede incluir otros idiomas siempre que se corresponda con lo declarado en el registro condicional - No se pueden adherir etiquetas para corregir o agregar información, salvo en el envase mediato, que tengan por objeto señalar nombre, dirección, registro único del contribuyente del importador, el nombre del director técnico (opcionalmente) o cualquier otra información por indicación expresa de la ANM . - El rotulado no puede estar impreso ni adherido en la superficie interna de los envases mediatos e inmediatos. 	Directiva CE-83-2001	Las indicaciones previstas deberán ser fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles.	En la normativa peruana hacen mayor énfasis en las condiciones físicas del rotulado de envases en general, respecto a etiquetas de correcciones, distinción de idiomas y cuando usarlos e información dentro de los envases. La norma peruana presenta mayor nivel de detalle.
Rotulado de envases mediato	DS -020 - 2021-SA/ DS - 002-2021-SA	<ul style="list-style-type: none"> a) nombre del medicamento b) Ingredientes farmacéuticos Activos (IFAS), cantidad y forma. Expresado con su denominación común internacional (DCI) o como está en la farmacopea, formulario, suplemento, registro técnico de la OMS o los nombres de los IFAS registrados en países de alta vigilancia médica o EMA. c) Composición cualitativa y cuantitativa de los IFAs; expresada por unidad de dosis o por forma de administración para un volumen o peso determinado. Lista detallada de todos los excipientes. d) contenido neto por volumen o por cantidad de dosis del producto e) Vía de Administración f) Advertencia sobre mantener fuera de alcance de los niños g) Advertencias especiales relacionadas al uso, en caso aplique h) Fecha de expiración i) Condiciones de almacenamiento 	Directiva CE-83-2001	<ul style="list-style-type: none"> a) Denominación del medicamento seguido de denominación común, en caso de presentar varias dosificaciones, deberá figurar a forma farmacéutica y/o dosificaciones. B) Composición cualitativa y cuantitativa IFA por unidad de toma o según forma de administración para un volumen determinado c)La forma farmacéutica y contenido en peso, volumen o unidades de toma d) Excipientes e) La forma de administración y, si fuere necesario, la vía de administración f) Una advertencia especial que indique que el medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños g) Advertencia especial cuando lo requiera h) La fecha de caducidad expresada claramente (mes/año); i) las precauciones particulares de conservación, en su caso 	En la normativa peruana, exigen mayores especificaciones en el rotulado de envases mediato, respecto a: condiciones de venta; hacen especial detalles y distinción de rotulado en productos fabricados, envasados y acondicionados en extranjero, para producto terminado fabricado en el extranjero e importado por Perú; productos encargados por un tercero. La norma Peruana presenta mayor nivel de detalle que la europea.

		<p>j) Condiciones de venta</p> <p>k) Opcional, el nombre del director técnico responsable del registro sanitario condicional</p> <p>l) Si el producto requiere preparación, debe incluirse en el rotulado</p> <p>m) Nombre y país del laboratorio fabricante:</p> <p>1. Para productos de extranjero envasados y acondicionados en Perú, se debe colocar "Fabricado por (nombre y país del fabricante), envasado, acondicionado por (nombre del laboratorio nacional que lo realiza)".</p> <p>2. Para productos fabricados, envasados y acondicionados en el extranjero, se debe colocar "fabricado por (nombre y país fabricante); envasado por (nombre y país del laboratorio); acondicionado por (nombre y país del laboratorio); importado por (Titular que registra el producto).</p> <p>3. Para productos terminados fabricados en el extranjero e importados al Perú, se debe colocar "fabricado por (nombre y país del fabricante); importado por (titular del registro)".</p> <p>4. Para productos terminados fabricados en o fuera del país, encargados por tercero, se debe colocar "fabricado por (nombre y país del fabricante); para (nombre empresa que encarga).</p> <p>n) Para productos nacionales, consignar nombre, dirección y RUC del titular del registro</p> <p>o) Para productos importados, consignar nombre, dirección y RUC del importador y nombre del director técnico</p> <p>p) Colocar RSC N°</p> <p>q) Colocar N° lote (se aceptan abreviaciones al respecto).</p> <p>En caso de vacunas acompañadas de algún disolvente o dispositivo médico, debe figurar fecha de vencimiento del producto que expire primero.</p>		<p>j) Las precauciones especiales de eliminación de los medicamentos no utilizados o de los residuos derivados de estos medicamentos, en su caso</p> <p>k) El nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización;</p> <p>l) El número de autorización de comercialización;</p> <p>m) El número del lote de fabricación</p>	
Rotulado de envases inmediato	DS -020 - 2021-SA/ DS - 002-2021-SA	1- En los folios, blíster u otros: a) Nombre del producto biológico	Directiva CE-83-2001	1. En forma de blíster: a) Igual que en inmediato	En la normativa peruana se requiere adicionalmente a la EMA: Nro. De registro

		<p>b) DCI o nombre con que figura en farmacopea, formulario, suplemento de referencia, reportes de la OMS, o IFAS del EMA.</p> <p>C) N° de registro sanitario</p> <p>d) Cantidad de IFA expresado en unidad de dosis o concentración en caso de mono fármacos</p> <p>e) Razón social, nombre comercial o logotipo que identifique al laboratorio fabricante o titular del registro sanitario</p> <p>f) N° lote y fecha de vencimiento</p> <p>2- En frascos, tubos colapsibles, latas, ampollas, viales y otros:</p> <p>a) Nombre del medicamento o producto biológico;</p> <p>b) Denominación Común Internacional (DCI), o en su defecto, con el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario, suplemento de referencia, reportes técnicos de la OMS o los nombres de los IFAs registrados en uno de los países de alta vigilancia sanitaria o EMA, en caso de mono fármacos;</p> <p>c) Número de registro sanitario condicional. Puede exceptuarse en envases de hasta 10 mililitros;</p> <p>d) Cantidad de Ingrediente Farmacéutico Activo – IFA (expresado en unidad de dosis o concentración), para el caso de mono fármacos;</p> <p>e) Vía de administración;</p> <p>f) Razón social, nombre comercial o logotipo que identifica al laboratorio fabricante y/o al titular del registro sanitario</p> <p>g) Condiciones especiales de almacenamiento para aquellos productos que lo requieran;</p> <p>h) Número de lote y fecha de expiración.</p>		<p>b) El nombre del titular de la autorización de comercialización</p> <p>c) Fecha de caducidad</p> <p>d) Nro. De lote de fabricación</p> <p>2. En pequeños acondicionamientos primarios:</p> <p>a) La denominación del medicamento y, si fuere necesario, dosis, vía de administración</p> <p>b) Forma de administración</p> <p>c) Fecha de caducidad</p> <p>d) Nro. de lote de fabricación</p> <p>e) El contenido en peso, en volumen o en unidades.</p>	<p>sanitario condicional, si fuera el caso; haciendo énfasis que puede exceptuarse en envases de hasta 10 ml. También exige razón social, nombre comercial o logotipo que identifique al laboratorio fabricante o titular del registro sanitario. La norma peruana presenta mayor nivel de detalles.</p>
Ficha técnica	DS -020 - 2021-SA/ DS - 002-2021-SA	<p>a) Nombre de la vacuna, cantidad IFAS y forma farmacéutica. De tener hasta 3 IFA debe contener la cantidad de cada uno debajo del nombre.</p> <p>b) Composición cuantitativa y cualitativa de los IFA y cualitativa de los excipientes</p>	EMA/ OMS	<p>a) Nombre del producto cantidad IFAS y forma farmacéutica. De tener hasta 3 IFA debe contener la cantidad de cada uno debajo del nombre.</p> <p>b) Composición cuantitativa y cualitativa de los IFA y cualitativa de los excipientes</p> <p>c) Información clínica: c1. indicaciones terapéuticas. c2. dosis y vías de administración para el público</p>	No hay diferencias

	<p>c) Información clínica: c1. indicaciones terapéuticas. c2. dosis y vías de administración para el público dirigido. c3. contraindicaciones: situaciones donde la administración de la vacuna no sea segura, incluye diagnósticos clínicos particulares, enfermedades concomitantes, factores demográficos y factores predisponentes. también deben describirse otros medicamentos que no deben usarse concomitantemente o consecutivamente. Si el embarazo y lactancia está contraindicado se debe señalar en esta sección. Se incluye hipersensibilidad al IFA o a cualquiera de los excipientes o residuos del proceso de fabricación.</p> <p>c4. Advertencias y precauciones: considerando las condiciones especiales para uso, pacientes especiales, reacciones adversas graves que requieran atención profesional, riesgos particulares asociados al inicio o suspensión del producto, todo tipo de riesgos, interferencias.</p> <p>c5. interacciones con otros medicamentos. Para cada interacción clínicamente significativa se debe indicar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Recomendaciones, que incluyan contraindicaciones del uso concomitante de otros medicamentos o productos biológicos y precauciones que requieran ajuste de dosis. 2. Manifestaciones clínicas y efectos sobre el plasma y área Bajo la Curva (AUC). 3. Mecanismo de acción (si es conocido). <p>En caso no se hayan realizado estudios de interacción, esta situación se debe indicar claramente. Se deben describir otras formas de interacción con alimentos, medicamentos herbarios, entre otros.</p> <p>c6. Administración durante embarazo - lactancia. c7. efectos sobre capacidad de conducir o manejar maquinaria. c8. reacciones adversas: incluir todas las reacciones adversas de los ensayos clínicos, estudios de seguridad post comercialización y reportes espontáneos</p>		<p>dirigido. c3. contraindicaciones: situaciones donde la administración de la vacuna no sea segura, incluye diagnósticos clínicos particulares, enfermedades concomitantes, factores demográficos y factores predisponentes. también deben describirse otros medicamentos que no deben usarse concomitantemente o consecutivamente. Si el embarazo y lactancia está contraindicado se debe señalar en esta sección. Se incluye hipersensibilidad al IFA o a cualquiera de los excipientes o residuos del proceso de fabricación.</p> <p>c4. Advertencias y precauciones: considerando las condiciones especiales para uso, pacientes especiales, reacciones adversas graves que requieran atención profesional, riesgos particulares asociados al inicio o suspensión del producto, todo tipo de riesgos, interferencias. c5. interacciones con otros medicamentos. Para cada interacción clínicamente significativa se debe indicar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Recomendaciones, que incluyan contraindicaciones del uso concomitante de otros medicamentos o productos biológicos y precauciones que requieran ajuste de dosis. 2. Manifestaciones clínicas y efectos sobre el plasma y área Bajo la Curva (AUC). 3. Mecanismo de acción (si es conocido). <p>En caso no se hayan realizado estudios de interacción, esta situación se debe indicar claramente. Se deben describir otras formas de interacción con alimentos, medicamentos herbarios, entre otros.</p> <p>c6. Administración durante embarazo - lactancia. c7. efectos sobre capacidad de conducir o manejar maquinaria. c8. reacciones adversas: incluir todas las reacciones adversas de los ensayos clínicos, estudios de seguridad post comercialización y reportes espontáneos donde haya habido al menos una posibilidad razonable de relación causal. c9. sobredosis y tratamientos.</p> <p>d) Propiedades farmacológicas. d1. Propiedades farmacodinamias. d2. Propiedades farmacocinéticas. d3. Datos preclínicos de seguridad.</p>	
--	---	--	---	--

		<p>donde haya habido al menos una posibilidad razonable de relación causal. c9. sobredosis y tratamientos.</p> <p>d) Propiedades farmacológicas. d1. Propiedades farmacodinámicas. d2. Propiedades farmacocinéticas. d3. Datos preclínicos de seguridad.</p> <p>e) Datos farmacéuticos. e1. lista de excipientes. e2. incompatibilidades (tiempo de vida útil, precauciones especiales de conservación, naturaleza y contenido del envase, precauciones especiales para eliminación del producto, ya sea no usada o residuos de la misma.</p>		<p>e) Datos farmacéuticos. e1. lista de excipientes. e2. incompatibilidades</p>	
Inserto/ prospecto	DS -020 - 2021-SA/ DS - 002-2021-SA	<p>'- Es obligatorio su inclusión y debe incluir:</p> <p>1. Identificación de la vacuna</p> <p>a) Nombre de la vacuna seguido de la cantidad de IFA y forma farmacéutica. Incluir el DCI o nombre de la farmacopea, registros técnicos de OMS o EMA incluyendo la cantidad expresa en unidad de dosis o concentración de cada uno, debajo del nombre.</p> <p>b). Acción farmacológica, en términos fácilmente comprensibles para el paciente.</p> <p>2. Inspecciones terapéuticas</p> <p>3. Información necesaria previa a la administración: a) contraindicaciones. b) Precauciones de empleo. c) interacciones con otros medicamentos o consumos que puedan afectar la acción del producto. d) advertencias especiales.</p> <p>4. instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización: a) dosis. b) forma farmacéutica y vía de administración y si fuera necesario, instrucciones para preparación extemporánea del producto. c) frecuencia de administración. d) duración del tratamiento cuando sea limitado. e) medidas en caso de sobredosis. f) medidas en caso de omisión de alguna dosis. g) indicación de riesgos por abstinencia si aplica. h) recomendación específica en caso de consultas profesionales. i)</p>	Directiva CE-83-2001	<p>-La inclusión de un prospecto en el envase de todo medicamento será obligatorio salvo si toda la información exigida en los artículos 59 y 62 (CE-83-2001) figura directamente en el envase mediato o inmediato</p> <p>1. Identificación del producto:</p> <p>a) denominación del medicamento, seguido de la denominación del IFA, dosificaciones</p> <p>b) Composición cualitativa de IFA y excipientes; composición cuantitativa de IFA con sus denominaciones comunes</p> <p>c) forma farmacéutica y contenido en peso, volumen o dosificación por cada presentación del producto</p> <p>d) Categoría fármaco terapéutica o tipo de actividad en términos comprensibles para el usuario.</p> <p>e) el nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y del fabricante</p> <p>2. Indicaciones terapéuticas</p> <p>3. enumeración de las informaciones necesarias previas a la toma del medicamento:</p> <p>a) Contraindicaciones</p> <p>b) precauciones de empleo adecuadas</p> <p>c) interacciones que afecten la efectividad del producto</p> <p>d) Advertencias especiales (embarazadas, niños, manejo de maquinarias)</p> <p>4. las instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:</p> <p>a) La posología</p>	<p>La normativa europea presenta mayor nivel de detalles, conteniendo, además: advertencias para no sobrepasar la fecha de vencimiento y la fecha de la última revisión del prospecto (inserto)</p>

		<p>si lo requiere, precauciones para preparación y administración.</p> <p>5) Descripción sobre reacciones adversas y medidas que se deben tomar.</p> <p>6) Información afín a la fecha de expiración que figura en el envase: advertencias y precauciones en caso de.</p> <p>7) IFAs cualitativa y cuantitativa y excipientes en forma cualitativa, DCI o nombre según autoridades de alta vigilancia OMS, EMA.</p> <p>8) Nombre del fabricante y/o logo del titular del registro sanitario.</p>		<p>b) Forma y, si fuere necesario, vía de administración</p> <p>c) Frecuencia de administración</p> <p>d) Duración del tratamiento si es limitada</p> <p>e) Medidas en caso de sobredosis</p> <p>f) Actitud que deba tomarse en caso de que se haya omitido la administración de una o varias dosis;</p> <p>g) La indicación, si es necesario, del riesgo de síndrome de abstinencia</p> <p>5. Descripción de reacciones adversas y medidas que deban tomarse</p> <p>6. referencia a la fecha de caducidad que figure en el envase:</p> <p>a) Advertencia para no sobrepasar la fecha</p> <p>b) Si procediere, precauciones de conservación</p> <p>c) en su caso, advertencia respecto a ciertos signos visibles de deterioro</p> <p>7. Fecha de última revisión del prospecto</p>	
Documentación exigida para comercialización					
Documentos expedidos en el extranjero	DIGEMID	- Certificado de producto farmacéutico (CPF) o Certificado de libre comercialización (CLC)	EMA	Autorización de Comercialización	No hay diferencias
Documentos nacionales	DIGEMID	- Certificado de producto farmacéutico (CPF) o Certificado de libre comercialización (CLC)	EMA	Autorización de Comercialización	No hay diferencias

Anexo 06 Semejanzas y diferencias en cuanto a la revisión y liberación de lotes de vacunas en Perú y la Unión Europea

Aspectos	Perú		Unión Europea		Diferencias
	Referencia	Descripción	Referencia	Descripción	
Documentación para expedición de la certificación de liberación de lote					
Contenido de la solicitud	DS-016-2018 (Reglamento que Regula la Expedición del Certificado de Liberación de lote de productos biológicos: vacunas o derivados de plasma humano.	<p>1. Datos del solicitante:</p> <p>a) Categoría de la empresa (laboratorio/droguería)</p> <p>b) Razón social, domicilio legal, teléfono, RUC, datos del director técnico y representante legal.</p> <p>c) Razón social y dirección del almacén donde se encuentre el lote a liberar</p> <p>d) Titularidad del registro sanitario o de su certificado, de ser titular del mismo, declarar el número del certificado.</p> <p>e) Nro. de documento oficial que acredite declaración de urgencia o emergencia declarada en el país por la Autoridad Competente, en caso de solicitud de autorización excepcional</p> <p>2. Datos del producto:</p> <p>a) Nro. del registro sanitario</p> <p>b) Fecha de vencimiento del registro sanitario</p> <p>c) Grupo y tipo de producto biológico</p> <p>d) Nombre, concentración y forma farmacéutica del producto.</p> <p>e) IFA</p> <p>f) Fecha de inicio del período de validez del producto.</p> <p>3. Datos del lote a liberar:</p> <p>a) Nro. del lote a liberar, cuando corresponda, el nro. de lote de los rotulados</p> <p>b) fecha de vencimiento del lote</p> <p>c) Cantidad total de envases</p> <p>d) Forma de presentación autorizada, si contiene solventes, nombre, forma farmacéutica, fecha de vencimiento, fabricante y país, forma de presentación y Nro. de lote</p>	EMA OMS	<p>1. Datos del solicitante:</p> <p>a) Nombre del fabricante</p> <p>b) Número de licencia única</p> <p>c) Sitio de fabricación</p> <p>2. Datos del lote:</p> <p>a) Nombre y Número de lote</p> <p>b) Tamaño y cantidad de envases del lote</p> <p>c) Fecha de vencimiento de lote</p> <p>e) Diagrama de flujo</p> <p>3. Datos del producto:</p> <p>a) Cepas, Substratos de células</p> <p>b) Fecha de fabricación</p> <p>c) Proceso de fabricación</p>	<p>La normativa peruana presenta mayor nivel de detalle en los requisitos en comparación de la europea, detallando adicional: Respecto a datos del solicitante, categoría del laboratorio, droguería, teléfono, datos del director técnico y legal; dirección del almacén donde se ubique el lote a liberar; titularidad del registro sanitario o su certificado; en caso de que aplique por una autorización "excepcional", incluir documento oficial que acredite el estado de emergencia declarado en el país por la autoridad competente.</p> <p>En el caso de datos del producto, solicita además: fecha de vencimiento del registro sanitario del lote, fecha de inicio de la validez del producto; en cuanto a datos del lote, se exige además: fecha de salida del país de origen o exportador; nro. de factura o guía de empaque; condiciones del arribo; Nro. de documento de retiro de aduanas. Vigencia del certificado de BPM.</p>

		<p>e) Para importados, País de la Autoridad Competente que emitió el certificado de liberación de lote</p> <p>f) Nro. del primer certificado de liberación de lote por ANM, para casos de más de 1 ingreso de lotes al país.</p> <p>g) Fecha de salida del país de origen o exportador</p> <p>h) Nro. de factura y/o guía de empaque</p> <p>i) Condiciones del arribo</p> <p>j) Fecha de arribo a la aduana del país</p> <p>k) Nro. de documento de retiro de mercancía en aduana/ l) Nro. de dosis por envase.</p> <p>3. Datos del fabricante (razón social de todos los participantes según sea el caso, dirección de las plantas, vigencia del certificado de BPM.</p>			
Documentos para acreditar la liberación	DS-016-2018-SA	<p>1. Protocolo resumido de producción y control de lote</p> <p>2. Información y análisis de desviaciones: reprocesos, ensayos con re análisis, no conformidades. Debe incluir, identificación de problema, causas - efectos, metodologías usadas, análisis de resultados, conclusiones, acciones correctivas.</p> <p>3. Certificado de liberación de lote o certificado de análisis de producto terminado, según corresponda.</p> <p>4. Copia de los rotulados de los envases y del inserto del lote a liberar.</p> <p>5. Certificado de análisis de PT del lote a liberar de acuerdo documento oficial por parte del fabricante autorizado por autoridades de alta vigilancia sanitaria y que contemple, certificado negatividad HIV, hepatitis B y C de las unidades y mezclas de plasmas utilizados, en caso de los productos derivados de plasma humano; para productos derivados de bovino, ovino y caprino, un certificado de idoneidad de encefalopatía espongiforme bovina.</p>	EMA OMS	<p>1. Resultados de las pruebas de materiales críticos iniciales, intermedio y producto final y especificaciones; pruebas individuales y valores significativos</p> <p>2. Fecha de las pruebas</p> <p>3. Métodos y listas de preparaciones de referencias</p> <p>4. Estándares</p> <p>5. Reactivos críticos, estado de calificación</p> <p>6. Rendimiento de preparaciones de referencia relevantes</p> <p>7. Normas y controles internos: criterios de prueba de validez de resultados</p> <p>8. Estadísticas de resultados aplicables: medias, desviación estándar, intervalos de confianza</p> <p>9. Resultados de pruebas fallidas o notas de pruebas invalidas si se han repetido pruebas</p> <p>10. Autorización de comercialización válida</p>	<p>En la normativa peruana se exige: Certificado de liberación de lote o de análisis de producto terminado, el que corresponda; copia de los rotulados de envases y del inserto del lote; certificado de negatividad de HIV, Hepatitis B y C en caso de plasma humanos utilizado; para producto extranjeros, registro de monitoreo de la cadena de frío desde el país de origen, estudios de estabilidad de estrés o en caso de desviaciones de la temperatura.</p> <p>En la Europea se exige a diferencia de la Peruana: autorización de comercialización válida (registro sanitario), fechas de las pruebas</p>

		<p>6. Certificado de análisis del solvente, para los autorizados así.</p> <p>7. Para productos extranjeros, Registro del monitoreo de la cadena de frío durante el transporte desde el país de origen, estudio de estabilidad de estrés en caso de desviaciones de la temperatura</p>			
Autorizaciones especiales	DS-016-2018-SA	<p>1. En situaciones de urgencia o emergencia declarada oficialmente, autorización excepcional para liberación de lote, considerando la documentación para la acreditación del certificado de liberación de lote.</p> <p>2. En situación de salud pública con documento que la sustente, autorización excepcional para liberación de lote.</p>	EMA	<p>1. En situaciones de urgencia o emergencia declarada oficialmente, autorización excepcional para liberación de lote, considerando la documentación para la acreditación del certificado de liberación de lote.</p> <p>2. En situación de salud pública con documento que la sustente, autorización excepcional para liberación de lote.</p>	No hay diferencias

Anexo 07 Validación de expertos

VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES:

- 1.1. Apellidos y Nombres del experto: *Episcopa Nova Edgar.*
- 1.2. Grado: *Magister*
- 1.3. Cargo e Institución donde labora: *Jefe Formacion Hospital Militar Central.*
- 1.4. Nombre del Instrumento motivo de evaluación: *Encuesta*
- 1.5. Autor del Instrumento: QF. Vilca Huarcaya Victor Alejandro

II. ASPECTOS DE LA VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	CALIFICACIÓN				
		Deficiente 01-20%	Regular 21-40%	Buena 41-60%	Buena 61-80%	Excelente 81-100%
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado y comprensible.					✓
2. OBJETIVIDAD	Permite medir hechos observables					✓
3. ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia y la tecnología					✓
4. ORGANIZACIÓN	Presentación Ordenada					✓
5. SUFICIENCIA	Comprende aspectos de las variables en cantidad y calidad suficiente.					✓
6. PERTINENCIA	Permitirá conseguir datos de acuerdo a los objetivos planteados					✓
7. CONSISTENCIA	Pretende conseguir datos basado en teorías o modelos teóricos.					✓
8. ANALISIS	Descompone adecuadamente las variables/ indicadores/ medidas.					✓
9. ESTRATEGIA	Los datos por conseguir responden los objetivos de investigación.					✓
10. APLICACIÓN	Existencia de condiciones para aplicarse.					✓

Si considera algún cambio colocarlo: *Ninguno.*

III. CALIFICACIÓN GLOBAL: (Marcar con una aspa)

APROBADO	DESAPROBADO	OBSERVADO
X		

Lugar y fecha: *Cuma 22* de julio del 2022


 Firma del Experto
 DNI *06735952*
 Teléfono No *975671635*

VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES:

- 1.1. Apellidos y Nombres del experto: *Casama Vargas Carlos Moisés*
- 1.2. Grado: *Magister*
- 1.3. Cargo e Institución donde labora: *JEFE DE DPTO Gestión de la Calidad, Cosale EP.*
- 1.4. Nombre del Instrumento motivo de evaluación: *ENCUESTA*
- 1.5. Autor del Instrumento: *QF. Vilca Huarcaya Víctor Alejandro*

II. ASPECTOS DE LA VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	CALIFICACIÓN				
		Deficiente 01-20%	Regular 21-40%	Buena 41-60%	Buena 61-80%	Excelente 81-100%
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado y comprensible.				✓	
2. OBJETIVIDAD	Permite medir hechos observables				✓	
3. ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia y la tecnología				✓	
4. ORGANIZACIÓN	Presentación Ordenada				✓	
5. SUFICIENCIA	Comprende aspectos de las variables en cantidad y calidad suficiente.				✓	
6. PERTINENCIA	Permitirá conseguir datos de acuerdo a los objetivos planteados				✓	
7. CONSISTENCIA	Pretende conseguir datos basado en teorías o modelos teóricos.				✓	
8. ANALISIS	Descompone adecuadamente las variables/ Indicadores/ medidas.				✓	
9. ESTRATEGIA	Los datos por conseguir responden los objetivos de investigación.				✓	
10. APLICACIÓN	Existencia de condiciones para aplicarse.				✓	

Si considera algún cambio colocarlo: *Ninguno*

III. CALIFICACIÓN GLOBAL: (Marcar con una aspa)

APROBADO	DESAPROBADO	OBSERVADO
X		

Lugar y fecha: *Lima 22 de Julio del 2022*


 Firma del Experto
 DNI *18857408*
 Teléfono No *970 789356*

VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES:

- 1.1. Apellidos y Nombres del experto: *AYALA PILDAGA, VICENTE MANUEL.*
- 1.2. Grado: *MAESTRO*
- 1.3. Cargo e Institución donde labora: *JEFE DEL DPTO DE SALUD DE LAS PERSONAS - COSAIE EP.*
- 1.4. Nombre del Instrumento motivo de evaluación: *ENCUESTA.*
- 1.5. Autor del Instrumento: QF. Vilca Huaracaya Víctor Alejandro

II. ASPECTOS DE LA VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	CALIFICACIÓN				
		Deficiente 01-20%	Regular 21-40%	Buena 41-60%	Buena 61-80%	Excelente 81-100%
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado y comprensible.					✓
2. OBJETIVIDAD	Permita medir hechos observables					✓
3. ACTUALIDAD	Adecuado al avance de la ciencia y la tecnología					✓
4. ORGANIZACIÓN	Presentación Ordenada					✓
5. SUFICIENCIA	Comprende aspectos de las variables en cantidad y calidad suficiente.					✓
6. PERTINENCIA	Permitirá conseguir datos de acuerdo a los objetivos planteados					✓
7. CONSISTENCIA	Pretende conseguir datos basado en teorías o modelos teóricos.					✓
8. ANALISIS	Descompone adecuadamente las variables/ Indicadores/ medidas.					✓
9. ESTRATEGIA	Los datos por conseguir responden los objetivos de investigación.					✓
10. APLICACIÓN	Existencia de condiciones para aplicarse.					✓

Si considera algún cambio colocarlo: *NINGUNO*

III. CALIFICACIÓN GLOBAL: (Marcar con una aspa)

APROBADO	DESAPROBADO	OBSERVADO
X		

Lugar y fecha: *LIMA* de *JULIO* del 2022


 Firma del Experto
 DNI 29425478
 Teléfono No 952867555

Anexo 08 Confiabilidad del instrumento

Estadísticas de fiabilidad

Alfa de Cronbach	N de elementos
,960	14