

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Reunión Anual

XXVI Seminario web sobre Armonización del Registro y Control de Medicamentos Veterinarios Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET)

17 al 19 de noviembre de 2021

Discursos de apertura

1. Recibieron a los participantes la Srita Ana Sgammini, secretaria administrativa de CAMEVET, la Dra. Aida Rojas, Punto Focal de la OIE para los Productos Veterinarios por Colombia, el Dr. Luis Barcos, Representante Regional de la OIE para las Américas y el Dr. Alfonso Araujo, en Representación del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) de Colombia.

Asunción de presidencia

2. La Dra. Aida Rojas asumió formalmente la presidencia del Seminario.

Reunión plenaria del sector oficial

3. La Dra. Aida Rojas, como presidenta, y el Dr. Federico Luna, miembro de la Mesa Ejecutiva del CAMEVET, presentaron las conclusiones de la reunión celebrada por el sector oficial. Detallaron los temas tratados, incluyendo la aprobación de manera unánime de la prolongación por un año y de manera excepcional de la composición de la actual Mesa Ejecutiva.
4. El reporte de la reunión con el detalle de los temas planteados se incluye como **Anexo I**.

Reunión plenaria de la industria veterinaria

5. El Dr. Carlos Motta, representante de ASOVET-Guatemala y miembro de la Mesa Ejecutiva, presentó los temas tratados en la reunión celebrada por el sector de la industria de productos veterinarios. Se indicó la importancia de la adopción y aceptación de las firmas digitales, tanto para los documentos oficiales como las notas de las empresas, se solicitó estandarizar aquellos documentos particulares que no lleven apostillado, y definir cuales requieren certificación de firmas. En relación al rotulado de productos veterinarios, se indicó la dificultad que produce la adopción de criterios disímiles en los diferentes países. Se propuso además la posibilidad de analizar el monto de inscripción para los próximos seminarios presenciales.
6. El reporte de la reunión con el detalle de los temas planteados se incluye como **Anexo II**.

Se resolvió, por decisión del Plenario, prorrogar los actuales cargos en Mesa Ejecutiva actual, debido a la situación sanitaria por COVID-19. Esto implica que la nueva Mesa Ejecutiva será elegida el próximo año en un seminario presencial. Se incluye como **Anexo III** el apartado que será incorporado al reglamento del CAMEVET.

Informe de secretaria

La Srta. Ana Sgammini presentó un estado de situación de la secretaria del CAMEVET, indicando que los documentos de trabajo se encuentran actualmente en curso. El informe de avance en los mismos se incluye como **Anexo IV**. Durante los últimos años han ingresado a revisión un total de 8 guías armonizadas, y están pendientes de aprobación.

Se consideró importante que CAMEVET continúe con la participación en el VICH y otras conferencias regionales. Para ello, la Mesa Ejecutiva definirá quien será el representante del sector oficial que podrá representar a CAMEVET en los foros de extensión del VICH.

Sesión I– Revisión de Documentos de trabajo

Ampliación de la licencia de productos farmacéuticos veterinarios en especies menores

El Dr. Christopher White, representante de SINDAN (Brasil), presentó los avances en el tratamiento del documento, actualmente en estado de Trámite IV.

A partir de la presentación, que incluyó los comentarios recibidos, el documento fue aprobado por unanimidad. El mismo se incluye como **Anexo V**.

Kits de diagnóstico

El Dr. Byron Rippke, Punto Focal para los Productos Veterinarios de Estados Unidos, presentó los avances en el tratamiento del documento, actualmente en estado de Trámite IV.

A partir de la presentación, que incluyó los comentarios recibidos, el documento fue aprobado por unanimidad. El mismo se incluye como **Anexo VI**.

Reglamento para la clasificación y el registro de productos veterinarios sin indicación terapéutica

El Dr. Henrique Uchio Tada, representante de ALANAC (Brasil), presentó los avances en el tratamiento del documento, en estado de Trámite IV. Se decidió realizar una última circulación del documento, con un plazo de 120 días para la recepción de comentarios. A partir de esa circulación, y en caso de no existir opiniones en contra, el documento será propuesto finalmente para su aprobación en el próximo Seminario.

Pruebas de eficacia para el registro de antiparasitarios internos para rumiantes y porcinos

El Dr. Carlos Francia, en representación de CAPROVE (Argentina), presentó los avances en el tratamiento del documento en revisión, actualmente en estado de Trámite III. Destacó los comentarios recibidos después de haber circulado el documento. Como no se llegó a un acuerdo se decidió organizar una reunión virtual entre el grupo de trabajo para revisar el documento. Luego de la revisión el borrador se distribuirá nuevamente en estado de trámite III con 60 días a la espera de comentarios. La versión final se presentará en el próximo seminario como documento final.

Guía de rotulado

La Dra. Tatiana Leal, Punto Focal para los Productos Veterinarios de Costa Rica, presentó los avances en el tratamiento del documento en revisión y actualmente en Trámite II. A partir de la presentación de los resultados a la encuesta realizada, y dado que no se llegó a un acuerdo se decidió organizar una reunión virtual entre todos los Puntos Focales para los Productos Veterinarios, como miembros del grupo de trabajo, a fin de revisar el documento. Una vez que el grupo de trabajo llegue a un acuerdo, el borrador será distribuido como documento en trámite III, con un plazo de 90 días para la revisión y comentarios de todos los miembros del CAMEVET.

El Dr. Mc-Allister Tafur, en representación de la secretaria general de la Comunidad Andina, ofreció la colaboración de esta organización para avanzar con el grupo de trabajo.

Guía de buenas prácticas de manufacturas para la fabricación de productos veterinarios

La Dra. Berta Chelle, Punto Focal para los Productos Veterinarios de Uruguay, presentó los avances realizados en la revisión del documento actualmente en Trámite II. El borrador será distribuido nuevamente entre los miembros del grupo de trabajo durante 60 días para la presentación de comentarios. En caso de ser necesario, se convocará a una reunión virtual entre el grupo de trabajo a fin de revisar el documento, para luego pasar a trámite III, y circular durante 90 días entre todos los miembros del CAMEVET a la espera de sus comentarios.

Sesión II – Presentaciones OIE y FDA

Avances en el proyecto sobre resistencia a los antimicrobianos financiado por la Unión Europea

La Dra. María Mesplet, Oficial de Proyecto, presentó los avances en el proyecto tripartito “Trabajando juntos para combatir la RAM”, desarrollado bajo el concepto de “Una Salud” y financiado por la Unión Europea. El proyecto se está implementando en 7 países de la región, e incluye a Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Paraguay, Perú y Uruguay.

Se indicó que uno de los componentes del proyecto se basa en el fortalecimiento de los Planes de Acción Nacionales, y presentó también las distintas campañas de concientización en el uso de antimicrobianos realizadas individualmente por los países, y de forma regional. Asimismo, se destacó la importancia de fomentar la participación del sector privado en el control de la RAM, a través de la creación de asociaciones público privadas.

Se mencionó que una de las actividades del proyecto incluye la creación de una plataforma de capacitación en línea (*e-learning*) sobre la resistencia a los antimicrobianos, destinada a profesionales veterinarios y público general. Continuando con las actividades del proyecto, se mencionó el desarrollo de una aplicación para celulares, que permitirá verificar el registro, de productos veterinarios que contienen antimicrobianos, así como acceder a la información técnica sobre dichos productos. Para ello, se destacó la importancia del apoyo que brindará el CAMEVET, especialmente para garantizar su sostenibilidad una vez que el proyecto finalice a fines de 2023.

Base de datos en la colecta de resistencia a los antimicrobianos

La Dra. Delfy Góchez, del Departamento de Resistencia Antimicrobiana y productos Veterinarios de la Sede de la OIE, presentó los resultados de la colecta anual de uso de antimicrobianos. Destacó la gran participación de la región durante la 5ª ronda, e indicó que suministro de información a esta base de datos se basa en las Normas de la OIE. Agregó que los Códigos de la OIE establecen la necesidad que los países recopilen y monitoreen las cantidades y los patrones de uso de los antimicrobianos usados, como parte de sus programas nacionales de vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos.

En base al 5º informe sobre el uso de antimicrobianos publicado por la OIE, se destaca un aumento del número de países que proporcionan datos cuantitativos de uso de antimicrobianos. También se destacó que a nivel global hay un 70% de países que no utilizan antimicrobianos como promotores de crecimiento, en contraste con el alto número de países en las Américas en los que su uso continúa autorizado.

Durante el periodo 2015 – 2017 se registró un descenso en el uso de antimicrobianos tanto a nivel mundial como también a nivel regional.

Anunció que el reporte de la 6ª ronda estará publicado a principios del año 2022, e invitó a continuar colaborando y mejorando los sistemas nacionales y la provisión de datos a la OIE.

Importancia del microbioma intestinal humano en la evaluación para la aprobación de medicamentos para animales productores de alimentos en el FDA

La Dra. Silvia Piñeiro, en representación del Centro de Medicina Veterinaria del FDA, realizó una presentación sobre la importancia en la microflora humana y cómo esta se ve afectada a lo largo de la vida, por ejemplo, por el uso de antibióticos.

Respecto a ello se hizo mención a la guía de FDA159 armonizada en VICH GL36, la cual establece los estudios para evaluar la inocuidad de residuos de drogas veterinarias en animales para consumo humano, evaluando el riesgo de desarrollo de resistencia a antimicrobianos en los microorganismos del intestino humano.

Se presentaron los pasos en los cuales FDA evalúa la presencia de residuos de antimicrobianos en el intestino humano y si estos son microbiológicamente activos o no. Por otro lado, se hizo mención al proyecto con el que está trabajando el FDA sobre el modelo de intestino en chip para estudiar los efectos de los residuos de medicamentos en el microbioma intestinal humano y desarrollo de resistencia antimicrobiana.

Sesión III – Grupos de trabajo

Procedimientos para productos de importación

El Dr. Luiz Monteiro, en representación del SINDAN (Brasil) presentó la propuesta de un nuevo tema. Tras la propuesta, se decidió que para conformar el grupo de trabajo se enviará una Nota de Concepto a todos los miembros del CAMEVET y se decidirá y a partir de allí se

habilitará la conformación del grupo de trabajo. Además, se propuso que el documento sea una extensión a la guía de CAMEVET ya armonizada sobre los Certificados de Libre Venta.

Estudios complementarios a la guía de estabilidad

La Dra. Patricia Millares, en representación de CAPROVE (Argentina), presentó la propuesta del nuevo tema. El grupo estará coordinado por CAPROVE y conformado por los representantes oficiales de Argentina, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, Guatemala, México y Uruguay, así como los representantes del sector industrial de AENSA (Ecuador), ALANAC (Brasil), ALFA (El Salvador), ANALAV (México), APRIVET (Bolivia), APROVET (Colombia), ASOVET (Guatemala), CADIN (Nicaragua), CAPALVE (Paraguay), CLAMEVET (Argentina), CEV (Uruguay) y LABIOFAM (Cuba).

Desde la Secretaría será circulada la nota de concepto y se contactará al grupo de trabajo a los efectos de la coordinación de las reuniones y circulación de documentos.

Estudios de residuos de medicamentos veterinarios

El Dr. Federico Luna, Punto Focal para los Productos Veterinarios de Argentina, presentó la propuesta de un nuevo documento de trabajo, para su desarrollo y armonización. El grupo estará coordinado por el sector oficial de Argentina y conformado por los representantes oficiales de Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, México, Paraguay y Uruguay, y conformado por los representantes del sector industria de ALANAC (Brasil), APRIVET (Bolivia), ASOVET (Guatemala), CAPALVE (Paraguay), CAPROVE (Argentina), CEV (Uruguay), CIA (Costa Rica) y CLAMEVET (Argentina).

Desde la secretaría será circulada la nota de concepto, y se contactará al grupo de trabajo con la finalidad de coordinar las reuniones electrónicas y las circulaciones de los borradores.

Reporte financiero del CAMEVET

La Srita. Ana María Sgammini presentó el informe financiero, incluyendo los gastos anuales desde el 9 de septiembre del 2019 al día de la fecha, el informe completo se incluye como **Anexo VII**

Se consideró continuar debatiendo dentro del ámbito de la Mesa Ejecutiva la posibilidad de analizar una nueva tarifa de inscripción. No obstante, se destacó que el saldo existente al día de la fecha cubre todos los gastos previstos para el año 2022, pero no para el año 2023.

Se agradeció especialmente la colaboración y apoyo brindado por el ICA Colombia durante organización del Webinar, así como también a la Representación Regional de la OIE para las Américas por compartir el uso de la plataforma zoom.

Lista de siglas utilizadas en el documento

AENSA	Asociación de la Industria Ecuatoriana de Medicamentos y Nutricionales Veterinarios (Ecuador)
ALANAC	Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (Brasil)
ALFA	Asociación de Laboratorios Farmaceuticos (El Salvador)
APROVET	Asociación Nacional de Laboratorios de Productos Veterinarios (Colombia)
APRIVET	Asociación de proveedores de insumos veterinarios (Bolivia)
ASOVET	Asociación de Productos Veterinarios (Guatemala)
CADIN	Cámara de Industrias de Nicaragua
CAMEVET	Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios
CAPALVE	Cámara de Laboratorios Paraguayos de Productos Veterinarios
CAPROVE	Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios
CEV	Cámara de Especialidades Veterinarias (Uruguay)
CIA	Cámara de Insumos Agropecuarios (Costa Rica)
CLAMEVET	Cámara de Laboratorios Argentinos Medicinales Veterinarios
FDA	Food and Drugs Administration
ICA	Instituto Colombiano Agropecuario
OIE	Organización Mundial de Sanidad Animal
RAM	Resistencia a los antimicrobianos
SG CAN	Secretaria General de la Comunidad Andina
SINDAN	Sindicato Nacional da Industria de Produtos para Saúde Animal
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products

Lista de Anexos

Anexo I – Acta de la reunión plenaria del sector oficial

Anexo II – Acta de la reunión plenaria de la industria veterinaria

Anexo III- Apartado reglamento CAMEVET – ampliación cargos Mesa Ejecutiva

Anexo IV- Resumen Documentos de trabajo

Anexo V – Estado financiero CAMEVET

Anexo VI - Ampliación de la licencia de productos farmacéuticos veterinarios en especies menores

Anexo VII – Kits de diagnósticos

o

Anexo I

Conclusiones Reunión del sector oficial

El 17 de noviembre los Puntos Focales de productos veterinarios celebraron una reunión general del sector y acordaron las siguientes conclusiones:

- Se aprobó por unanimidad la prórroga de los actuales cargos de mesa ejecutiva por un año.
- La presidencia de la Mesa Ejecutiva se definirá en función de la decisión que se tome sobre el país sede del próximo CAMEVET

Anexo II

Conclusiones Reunión del sector privado

El 17 de noviembre las cámaras que nuclean los laboratorios de productos veterinarios celebraron una reunión del sector para tratar los siguientes temas:

- Bolivia: se solicita se acepte la bibliografía en su idioma original, aceptación de cambios mínimos en los productos.
- Panamá: prohibición de comercialización durante la renovación de Registros, no permite importar producto mientras se encuentra en trámite renovación del registro.

Generales: validación de notas y documentos, adopción y/o aceptación de documentos firmados digitalmente.

Rotulado: dificultad en los diferentes países porque no se adopta mismo criterio en el rotulado de los productos (no ha sido unificado criterio técnico).

Anexo III

De acuerdo a la situación sanitaria del COVID 19, el Plenario **decidió** durante el webinar de CAMEVET, desarrollado del 17 al 19 de noviembre, la extensión **por un año** de los cargos actuales de Mesa Ejecutiva, a saber:

Sector oficial:

- Argentina: Dr. Federico Luna
- Brasil: Dr. Marcos Vinicius de Santana Leandro Jr
- Colombia: Dra. Aida Rojas
- Nicaragua: Dra. Bertha Martínez

Sector privado:

- México ANALAV: Dr. Rogelio Cuellar
- Brasil ALANAC: Dr. Javier Carracedo
- El Salvador ALFA: Dr. Edgar Medina
- Guatemala ASOVET: Dr. Carlos Motta

Debido a que aun no se ha decidido la sede del próximo seminario del CAMEVET, el cargo de presidente de Mesa Ejecutiva se mantendrá vacante hasta que se decida el país anfitrión del próximo seminario

La Mesa Ejecutiva tendrá el mandato y la facultad de consultar, revisar y decidir sobre las propuestas de sede.

Anexo IV

Resumen Grupos de trabajo			
Título del documento	Coordinación	E-mail	Observaciones
Trámite IV			
Guía para la clasificación e inspección de productos veterinarios sin indicación terapéutica	Brasil (ALANAC) Dr. Henrique Tada	alanac@alanac.org.br	Circulara nuevamente durante 120 días
Trámite III			
Pruebas de eficacia para registro de antiparasitarios internos para rumiantes y porcinos	CAPROVE (Argentina) Dra. Patricia Millares	pmillares@caprove.com.ar	Se realizará una reunión virtual entre el grupo de trabajo
Trámite II			
BPM guía de fabricación de productos veterinarios	Uruguay (Oficial) Dra. Berta Chelle	vhelle@mgap.gub.uy	Continua en revisión dentro del grupo de trabajo
Guía de rotulado	Costa Rica (Oficial) Dra. Tatiana Leal	tleal@senasa.go.cr	Continua en revisión dentro del grupo de trabajo
Buenas prácticas de uso de productos veterinarios	Guatemala (Oficial) Dra. Maria Eugenia Paz	mariaeugeniapazvet@gmail.com	Se aguarda el primer borrador
Guía de inspección de BPM para elaboración de productos farmacológicos -incluye farmacológicos, biológicos y Ectoparasiticidas -	CAPROVE (Argentina) Dra. Patricia Millares	pmillares@caprove.com.ar	Se aguarda el primer borrador
Pruebas de eficacia para registro de antiparasitarios internos y externos para pequeños animales	Argentina (Oficial) Dr. Federico Luna	fluna@senasa.gob.ar	Se aguarda el primer borrador
Procedimientos para productos de importación	SINDAN (Brasil) Dr. Luiz Monteiro	luiz.monteiro@sindan.org.br	Se aguarda la Nota de Concepto
Estudios complementarios a la guía de estabilidad	CAPROVE (Argentina) Dra. Patricia Millares	pmillares@caprove.com.ar	Se aguarda la Nota de Concepto
Estudios de residuos de medicamentos veterinarios	Argentina (Oficial) Dr. Federico Luna	fluna@senasa.gob.ar	Se aguarda la Nota de Concepto

Anexo V
Contabilidad en dólares

	30/12/2020 - 30/11/2021
Ingresos	
Recursos disponibles al 30 de diciembre de año 2020	USD 111.634,80
Inscripción al Seminario CAMEVET 2020	USD 0,00
Subtotal de Ingresos	USD 111.634,80
Egresos	
Gastos fijos (Salarios)	
Secretaria Administrativa (Srta. Ana Maria Sgammini USD 1.200/mes)	USD 13.200,00
Aguinaldo secretaria Administrativa (junio y diciembre)	USD 600,00
Gastos Admin. Por uso de las Oficinas de la OIE (150/mes) SUSPENDIDO	USD 450,00
Subtotal Gastos Fijos	USD 14.250,00
Gastos para la Reunión Anual de CAMEVET	
No hay gastos hasta el momento	
Subtotal	USD 0,00
Gastos de Participación en Otros Eventos	
No hay gastos hasta el momento	
Subtotal	USD 0,00
Otros Gastos	
No hay gastos hasta el momento	
Subtotal	USD 0,00
Gastos Variables	
No hay gastos hasta el momento	
Subtotal	USD 0,00
Subtotal de Gastos	14.250,00 USD
Saldo total al 30 de noviembre de 2021	97.384,80 USD

Contabilidad en pesos argentinos

		30/12/2020
Ingresos		30/11/2021
Recursos disponibles al 30 de diciembre de año 2020		ARS 11.808,24
Cambio dólares americanos a pesos argentinos		
	Subtotal	ARS 11.808,24
*Incluye NC Interfly por \$8.272,00		
Egresos		
Gastos para la Reunión Anual de CAMEVET		
No hay gastos hasta el momento		
	Subtotal	ARS 0,00
Gastos de Participación en Otros Eventos		
No hay gastos hasta el momento		
	Subtotal	ARS 0,00
Otros Gastos		
No hay gastos hasta el momento		
	Subtotal	ARS 0,00
	Subtotal de Gastos	ARS 0,00
Saldo total al 30 de noviembre de 2021		ARS 11.808,24

Anexo VI

CAMEVET
Código: Reg-Gen 010
Aprobado Seminario 2021

GUÍA PARA LICENCIA PROVISIONAL Y DEFINITIVA, AMPLIACIÓN DE LICENCIA DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO FARMACÉUTICO EN ESPECIES MENORES O MERCADO LIMITADO DE ESOS PRODUCTOS Y AUTORIZACIÓN DE USO EXCEPCIONAL

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	17
2. DEFINICIONES.....	17
2.1. Medicamento de Uso Veterinario	17
2.2. Medicamento Magistral de Uso Veterinario.....	18
2.3. Especies mayores.....	18
2.4. Especies menores.....	18
2.5. Especies animales exóticas o Especies raras.....	18
2.6. Uso menor de productos de uso veterinario	18
2.7. Mercado limitado.....	19
2.8. Tiempo de Retiro.....	19
2.9. Límite Máximo de Residuos (LMR).....	19
2.10. Enfermedad rara:.....	19
Puede ser rara porque ocurre solo en ciertas áreas del país o porque afecta solo a un pequeño número de animales cada año.....	19
Aprobación licencia provisional y definitiva de forma exclusiva -- Incluir condiciones en las que no pueden ser otorgadas este tipo de licencias.....	19
2.11. Ampliación de indicación uso menor o uso poco frecuente.....	20
Es la concedida a la empresa que ya tiene licencia del producto de uso veterinario para especies mayores y solicita ampliación para uso en especies menores o uso menor en especies mayores. ..	20
2.12. Estudio de seguridad.....	20
2.13. Estudio de eficacia.....	20
2.14. Autorización de uso excepcional para producto de uso veterinario	20
3. OBJETIVO.....	20
4. CONDICIONES PARA OBTENER LA LICENCIA O LA INCLUSIÓN/AMPLIACIÓN DE INDICACIÓN EN ESPECIES MENORES, EN ESPECIES RARAS O USO MENOR EN ESPECIES MAYORES.....	21
4.1. Cuando se trata de licencia provisional o definitiva de producto	21
4.2. Cuando se trata de ampliación de indicación de uso menor o uso poco frecuente	21

4.3.	La concesión de autorización de uso excepcional.....	21
4.4.	Los estudios de seguridad del producto uso menor o uso poco frecuente,.....	22
4.5.	Los estudios de depleción de residuos y para la determinación del período de carencia.....	22
4.6.	En los estudios para la determinación del período de carencia del producto	22
4.7.	Cuando ocurren modificaciones en los LMRs ya establecidos.....	22
4.8.	Cuando haya evidencia que el período de carencia aprobado no es suficiente	23
4.9.	El tamaño de la muestra utilizada en los estudios	23
4.10.	El cálculo del período de carencia del producto	23
4.11.	Todos los datos relativos al estudio no clínico	23
4.12.	Los estudios de eficacia del producto de uso veterinario	23
4.13.	El análisis de la argumentación técnica.....	24
4.14.	Si el informe del estudio de eficacia no se presentado o no es aprobado	24
4.15.	La Agencia Reguladora del país	24
4.16.	La Agencia Reguladora del país	24
4.17.	El presente documento.....	24
4.18.	Los casos omisos y las dudas suscitadas.....	24
5.	INFORMACIONES SOBRE ETIQUETADO	24
5.1.	En el etiquetado de los productos veterinarios para especies menores o uso menor en especies mayores o especie rara	24
	En el etiquetado de los productos veterinarios con autorización de uso excepcional para especies raras	24

GUÍA PARA LICENCIA PROVISIONAL Y DEFINITIVA, AMPLIACIÓN DE LICENCIA DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO FARMACÉUTICO EN ESPECIES MENORES O USO MENOR EN ESPECIES MAYORES Y AUTORIZACIÓN DE USO EXCEPCIONAL PARA ESPECIES RARAS

1. INTRODUCCIÓN

Considerando que:

- a) hay un número limitado de productos de uso veterinario licenciados para satisfacer las necesidades de sanidad y del bienestar animal de la gran diversidad de especies animales existe una carencia de productos de uso veterinario legalmente registrados con demanda limitada;
- b) existe la necesidad de incentivar las empresas farmacéuticas veterinarias a superar las barreras financieras que enfrentan para suministrar los productos de uso veterinario de demanda limitada a la mayor brevedad en el mercado;
- c) los productos de uso veterinario con uso menor o con uso poco frecuente, así como los de uso excepcional son una opción innovadora para obtener productos legalmente registrados con gran potencial, principalmente en países en desarrollo;
- d) la necesidad de promover el desarrollo de nuevos productos de uso veterinario para el tratamiento de enfermedades poco frecuentes o limitadas a áreas geográficas, que no serían desarrollados en las condiciones actuales del mercado;
- e) los productos veterinarios con uso menor o con uso poco frecuente, ya sea para uso en animales productores de alimentos, mascotas o animales silvestres contribuyen a la salud pública y económica;
- f) la posibilidad de ocurrencia de resistencia a los antimicrobianos y a los antiparasitarios de uso veterinario, debido a que la posología inadecuada, tenga impacto en la salud animal, salud humana, así como implicaciones económicas.

2. DEFINICIONES

2.1. *Medicamento de Uso Veterinario*

Es toda preparación farmacéutica que contiene sustancias químicas, biológicas o biotecnológicas cuya administración a los animales, en forma individual o colectiva, directamente o mezclado con

el alimento o el agua de bebida, tiene como propósito la prevención, control, diagnóstico, tratamiento o cura de las enfermedades.

2.2. *Medicamento Magistral de Uso Veterinario.*

Es el medicamento preparado en farmacias magistrales, de acuerdo con una prescripción veterinaria destinada exclusivamente a un animal determinado. Se exceptúa el uso en las especies animales cuyos productos y subproductos se destinen para el consumo humano.

2.3. *Especies mayores*

Son poblaciones de animales de importancia económica e impacto en el segmento de un determinado producto veterinario, destinadas a la producción de alimentos para consumo humano (bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, aves (pollos de engorde, gallinas ponedoras, pavos), peces productivos (salmónidos, trucha, tilapia, entre otros) y abejas y mascotas (perros y gatos). Le corresponde a cada país soberano adaptar esta definición dependiendo de la importancia económica de las especies y sus necesidades de incentivar el desarrollo y registro de productos veterinarios.

2.4. *Especies menores*

Son las especies no clasificadas como especies mayores.

2.5. *Especies animales exóticas o Especies raras*

Son especies animales muy poco frecuentes o escasas en una determinada región, como animales de zoológico.

2.6. *Uso menor de productos de uso veterinario*

El uso menor se refiere a cuando los medicamentos son utilizados para tratar una de las principales especies (caballos, perros, gatos, ganado, cerdos, pavos y pollos) para una enfermedad que es rara. Es el uso de un producto veterinario para el tratamiento o la prevención de enfermedades que ocurren con poca frecuencia, o en áreas geográficas limitadas o en los casos en que los recursos para prestar asistencia son limitados, ya sea en uso individual o en poblaciones y, por lo tanto, es indicado para un mercado limitado. El uso menor no siempre se refiere a una especie mayor, puede ser hecho también en una especie menor.

2.7. Mercado limitado

Es el segmento de mercado de productos de uso veterinario que es limitado en tamaño, dado que está indicado para una enfermedad o condición que representa un uso menor en especies mayores o que ocurren en una especie menor.

2.8. Tiempo de Retiro.

Tiempo necesario entre la última aplicación de un medicamento veterinario a un animal, en las condiciones aprobadas en el registro y la obtención de productos alimenticios de dicho animal, para garantizar que tales productos no contengan residuos en cantidades que superen los límites máximos de residuos (LMR) establecidos.

2.9. Límite Máximo de Residuos (LMR)

Es la concentración máxima de residuos legalmente permitida en un producto alimenticio, obtenido de un animal al que se le ha administrado un medicamento de uso veterinario.

2.10. Enfermedad rara:

Puede ser rara porque ocurre solo en ciertas áreas del país o porque afecta solo a un pequeño número de animales cada año.

Aprobación licencia provisional y definitiva de forma exclusiva -- Incluir condiciones en las que no pueden ser otorgadas este tipo de licencias.

Es la obtenida por la empresa solicitante del registro del producto de uso veterinario para especies menores o uso menor en especies mayores, que tendrá aprobación provisional de la Agencia Reguladora del país para comercialización exclusiva del producto con esa formulación y vía de administración, mientras que reúne datos de eficacia, siempre y cuando tenga comprobada su seguridad, por medio de estudio de seguridad. La empresa solicitante tendrá la licencia provisional para comercialización durante un año y podrá, si la Agencia Reguladora del país así lo permite, mantener la comercialización del producto por hasta 5 años, a través de renovaciones anuales, mientras recolecta los datos de eficacia del producto para la concesión de la licencia definitiva.

2.11. Ampliación de indicación uso menor o uso poco frecuente

Es la concedida a la empresa que ya tiene licencia del producto de uso veterinario para especies mayores y solicita ampliación para uso en especies menores o uso menor en especies mayores.

2.12. Estudio de seguridad

Este estudio evalúa los potenciales efectos farmacodinámicos indeseables de la sustancia de prueba.

2.13. Estudio de eficacia

Este estudio demuestra que el producto de uso veterinario, en la posología y vía de administración recomendadas, administrado e hasta al término de su efectividad, promueve el efecto deseado para el propósito pretendido, en la especie objetivo para la cual el producto es indicado.

2.14. Autorización de uso excepcional para producto de uso veterinario

Esta es concedida para un producto de uso veterinario indicado para especies exóticas o raras, que no permitieron recoger datos suficientes para análisis durante los cinco años, por medio de una licencia provisional.

3. OBJETIVO

Desarrollar una guía para el registro y autorización de medicamentos de uso veterinario, utilizados en enfermedades de poca frecuencia o raras presentadas en una población de determinada de animales.

El encuadramiento del producto de uso veterinario será realizado por la empresa solicitante, en base en las características del producto, formulación, vía de administración, posología e indicaciones de uso, se pueden usar, datos estadísticos provenientes de fuentes reconocidas o justificación técnica que permita la clasificación como destinado a especie menores, especies raras o uso menor en especies mayores y debidamente firmado por el responsable o director técnico de la empresa.

Diseñar una guía a fin de establecer los lineamientos para el registro y comercialización de medicamentos de uso veterinario en especies menores, especies raras o uso menor en especies mayores.

4. CONDICIONES PARA OBTENER LA LICENCIA O LA INCLUSIÓN/AMPLIACIÓN DE INDICACIÓN EN ESPECIES MENORES, EN ESPECIES RARAS O USO MENOR EN ESPECIES MAYORES de acuerdo a la normatividad vigente de cada país involucrado

4.1. ***Cuando se trata de licencia provisional o definitiva de producto*** de uso veterinario, la empresa deberá presentar, además del informe técnico conforme previsto en la legislación vigente, los siguientes documentos:

I - Informe del estudio de seguridad del producto en la especie objetivo;

II - Informe del estudio de depleción de residuos, cuando se trata de un producto destinado a animales productores de alimentos para consumo humano;

III - Proyecto de etiquetado.

IV – Relatorio de los estudios de eficacia, cuando sea para la licencia definitiva.

V – informe del estudio de estabilidad del producto destinado para especie menores, especies raras o uso menor en especies mayores.

4.2. ***Cuando se trata de ampliación de indicación de uso menor o uso poco frecuente*** de uso veterinario, la empresa deberá presentar, además del informe técnico conforme previsto en la legislación vigente, los siguientes documentos:

I - Informe del estudio de seguridad del producto en la nueva especie objetivo;

II - Informe del estudio de depleción de residuos en la nueva especie objetivo, cuando se trata de un producto destinado a animales productores de alimentos para consumo humano;

III - Proyecto de etiquetado.

4.3. ***La concesión de autorización de uso excepcional*** del producto de uso veterinario es concedida para un producto de uso veterinario indicado para especies exóticas o raras, que no permitieron recoger datos suficientes para análisis durante los cinco años, por medio de una licencia provisional y será evaluada por la Agencia Reguladora del país considerando los siguientes criterios:

I- La indicación de uso será solamente permitida en especies raras o exóticas no para animales productores de alimento para consumo humano;

II- Dictamen circunstanciado sobre la seguridad y la eficacia de producto de uso veterinario en la(s) especie(s) y en la(s) posología(s) propuesta(s) en el prospecto, emitido por especialista, con conocimiento en el área, comprobado por un mini currículo.

III- El dictamen del especialista deberá sustanciar la seguridad y la eficacia en la(s) especie(s) objetivo(s) en lo que respecta al uso excepcional del producto de uso veterinario.

4.4. Los estudios de seguridad del producto uso menor o uso poco frecuente, realizado en la especie objeto, deben contener informaciones pormenorizadas, que abarcan, por lo menos: resumen, lugar de realización, investigador principal, patrocinador, lote del producto utilizado, descripción del producto y de referencia utilizado, objetivo del estudio, declaración de aseguramiento de calidad, enmiendas, desvíos, descripción del método de creación y alimentación proporcionada a los animales, características de los animales estudiados, origen y destino de los animales estudiados, delineamiento experimental, parámetros evaluados, análisis estadísticos, resultados, discusión, conclusión y referencias bibliográficas. La empresa titular de la licencia del producto de uso veterinario debe mantener archivado los datos brutos obtenidos en los estudios, que deben estar disponibles para la Agencia Reguladora del país, por un período de 10 (diez) años

4.5. Los estudios de depleción de residuos y para la determinación del período de carencia en la especie uso menor o uso poco frecuente del producto de uso veterinario deben ser realizados con la formulación requerida del producto, en la especie objetivo uso menor o uso poco frecuente y matrices recomendadas, utilizando la mayor posología indicada.

4.6. En los estudios para la determinación del período de carencia del producto de uso veterinario, se aceptan los LMRs establecidos por *Codex Alimentarius* o en legislación específica y. En caso de que no exista información respecto a los LMRs de algún principio activo establecidos en el *Codex Alimentarius* o en legislación específica y, en su ausencia, los reconocidos internacionalmente y aceptados por la Agencia Reguladora del país. Indicar que es responsabilidad de la empresa solicitante, llevar a cabo los estudios pertinentes y necesarios que permitan establecer los LMRs

4.7. Cuando ocurren modificaciones en los LMRs ya establecidos, la empresa debe readecuar el período de carencia del producto de uso veterinario para satisfacer el nuevo LMR.

4.8. Cuando haya evidencia que el período de carencia aprobado no es suficiente para satisfacer el LMR recomendado, la empresa titular de la licencia debe readecuar el período de carencia del producto de uso veterinario.

4.9. El tamaño de la muestra utilizada en los estudios para la determinación del período de carencia del producto de uso veterinario debe seguir las referencias internacionalmente reconocidas o justificado estadísticamente.

4.10. El cálculo del período de carencia del producto de uso veterinario se debe hacer por interpolación de los datos de la curva del gráfico residuo versus tiempo, no se permite el cálculo por extrapolación.

4.11. Todos los datos relativos al estudio no clínico para la determinación del período de carencia del producto de uso veterinario deben ser presentados, conteniendo, por lo menos: resumen, protocolo experimental, lugar de realización, lote del producto utilizado, investigador principal, patrocinador, descripción del método de creación y alimentación proporcionada a los animales, características de los animales estudiados, origen y destino de los animales estudiados, delineamiento experimental, parámetros evaluados, metodología analítica y los resultados de su validación, análisis estadísticos, resultados (con la ayuda de tablas y gráficos), discusión, conclusión y referencias bibliográficas. Los estudios deben realizarse de acuerdo con los principios de BPC (Buenas Prácticas Clínicas). La empresa titular de la licencia del producto de uso veterinario debe mantener archivado los datos brutos obtenidos en los estudios, que deben estar disponibles para la Agencia Reguladora del país, por un período de 10 (diez) años.

4.12. Los estudios de eficacia del producto de uso veterinario deben contener informaciones pormenorizadas, que abarcan, por lo menos: resumen, lugar de realización, investigador principal, patrocinador, lote del producto utilizado, descripción del método de creación y alimentación proporcionada a los animales, características de los animales estudiados, origen y destino de los animales estudiados, delineamiento experimental, parámetros evaluados, análisis estadísticos, resultados, discusión, conclusión y referencias bibliográficas. La empresa titular de la licencia del producto de uso veterinario debe mantener archivado los datos brutos obtenidos en los estudios, que deben estar disponibles para la Agencia Reguladora del país, por un período de 10 (diez) años.

Nota: La empresa solicitante tendrá un plazo de hasta 5 (cinco) años para recoger datos suficientes del uso del producto para producir las informaciones necesarias disponibles en este párrafo.

4.13. *El análisis de la argumentación técnica* será realizado por la Agencia Reguladora del país, que puede solicitar aclaraciones adicionales.

4.14. *Si el informe del estudio de eficacia no se presentado o no es aprobado*, la Agencia Reguladora del país puede cancelar la indicación de la respectiva especie objetivo.

4.15. *La Agencia Reguladora del país*, en cualquier momento, podrá cancelar la Licencia Provisional o la Licencia Definitiva, si se detecta daño al animal, al ser humano o al medioambiente causado por el uso del producto, o ausencia de eficacia del mismo.

4.16. *La Agencia Reguladora del país*, en cualquier momento, podrá cancelar la Autorización de Uso Excepcional, si se detecta que el producto es ineficaz o provoca daño al animal, al ser humano o al medioambiente causado por el uso del producto.

4.17. *El presente documento* no aplica a productos biológicos de uso veterinario ni a kits para diagnóstico de enfermedades.

4.18. *Los casos omisos y las dudas suscitadas* en la ejecución de este documento serán resueltos por la Agencia Reguladora de cada país.

5. INFORMACIONES SOBRE ETIQUETADO

5.1. En el etiquetado de los productos veterinarios para especies menores o uso menor en especies mayores o especie rara con licencia provisional, deberá constar, en el prospecto, en la etiqueta - prospecto, en la caja de medicamento - prospecto, en la etiqueta y en la caja de medicamento o envoltorio, justo debajo de las indicaciones del producto, de modo destacado, lo siguiente: *“Producto condicionalmente aprobado en espera de una demostración completa de su completa efectividad. Su eficacia no ha sido evaluada en la especie menor o su uso menor en una especie mayor por la Agencia Reguladora del país”*. No se puede realizar uso fuera de la etiqueta (“off-label”).

En el etiquetado de los productos veterinarios con autorización de uso excepcional para especies raras, deberá constar, en el prospecto, en la etiqueta - prospecto, en la caja de medicamento - prospecto, en la etiqueta y en la caja de medicamento o envoltorio, justo debajo de las indicaciones del

producto, de modo destacado, lo siguiente: *“El uso excepcional de este producto para la especie indicada fue autorizado por la Agencia Reguladora del país”.*

Anexo VII

CAMEVET

Código: Reg – Gen 011

Aprobado

Noviembre 2021

GUÍA GENERAL PARA LOS KITS DESTINADOS AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES ANIMALES



ASUNTO: Guía General para los Kits destinados al Diagnóstico de Enfermedades
Animales

I. PROPÓSITO

Este memorándum proporciona orientación para respaldar una solicitud de aprobación regulatoria de kits destinados a la detección de enfermedades animales o estado inmunológico.

II. FUNDAMENTACIÓN

Los kits de diagnóstico están destinados a detectar las enfermedades en animales o el estado inmunológico del animal. Los kits deben validarse para demostrar la idoneidad para el uso previsto. El kit, independientemente del formato o la función, debe ser confiable, reproducible y científicamente sólido. El proceso formal para evaluar estos y las características de rendimiento de diagnóstico, se conoce como validación.

III. ALCANCE

Este documento describe un enfoque para validar una prueba de diagnóstico, documentar la producción y los métodos de prueba, y confirmar la fecha de caducidad.

IV. DEFINICIONES

- A. Pruebas de referencia. Use una o más pruebas de referencia. Incluya información sobre la sensibilidad y especificidad de cada prueba de referencia propuesta en el protocolo y en el informe final. La compañía debe hacer esto proporcionando su evaluación de la sensibilidad y especificidad esperadas de la prueba de referencia, utilizando la mejor información disponible e informando la fuente de esa información.
- B. *Sensibilidad diagnóstica*. La sensibilidad diagnóstica es la probabilidad de obtener un resultado positivo para una muestra verdaderamente positiva. Cuando los resultados del estándar de oro se aceptan como una clasificación correcta del estado real de la enfermedad, la sensibilidad diagnóstica se puede expresar como un porcentaje utilizando el siguiente cálculo:

$$(\text{Positivo verdadero} / (\text{Positivo verdadero} + \text{falso negativo})) \times 100\%$$

Las muestras falsas negativas son muestras verdaderamente positivas que son clasificadas como negativas por el kit.

- C. *Especificidad diagnóstica*. La especificidad diagnóstica es la probabilidad de obtener un resultado negativo para una muestra verdaderamente negativa. Cuando los resultados del

estándar de oro se aceptan como una clasificación correcta del estado real de la enfermedad, la especificidad del diagnóstico se puede expresar como un porcentaje utilizando el siguiente cálculo:

$$(\text{Verdadero negativo} / (\text{Verdadero negativo} + \text{Falso positivo})) \times 100\%$$

Las muestras falsas positivas son muestras realmente negativas clasificadas como positivas por el kit.

- D. *Robustez*. La robustez es la medida de la capacidad de la prueba de no alterarse por pequeñas variaciones deliberadas en los parámetros del método. Proporciona una indicación de la fiabilidad de la prueba en condiciones normales.
- E. *Característica de Operación del Receptor- (del inglés Receiver Operating Characteristic) Curva ROC*, La curva ROC muestra gráficamente en coordenadas la sensibilidad de una prueba frente a su tasa de falsos positivos (1 - especificidad) donde cada punto en la curva empírica ROC se genera por un valor diferente de corte potencial. Una curva ROC es útil para visualizar el compromiso entre sensibilidad y especificidad para diferentes valores de corte y para finalmente seleccionar un valor de corte.
- F. *Repetibilidad*. La repetibilidad se puede describir como la variación observada en las mediciones tomadas en una sola muestra por un solo operador. En el contexto de un kit de prueba de diagnóstico donde una muestra se clasificará como positiva o negativa, el interés radica en la capacidad de un operador para clasificar consistentemente un conjunto de muestras.
- G. *Reproducibilidad*. La reproducibilidad se puede describir como la variación observada entre las mediciones realizadas por diferentes operadores. En el contexto de un kit de prueba de diagnóstico donde una muestra se clasificará como positiva o negativa, el interés radica en la capacidad del sistema de prueba para producir resultados consistentes para un conjunto de muestras cuando la prueba es realizada por diferentes individuos.
- H. *Muestra*. En este documento, "muestra" generalmente se refiere a una muestra de diagnóstico en lugar de una muestra estadística de unidades de una población. El significado debe ser claro desde el contexto.

V. DESARROLLO DEL ENSAYO

La validación de un kit de diagnóstico se realiza en pasos que incluyen la conceptualización, el desarrollo y la verificación de que el kit funcionará de manera consistente. El informe final generalmente incluye criterios analíticos y sensibilidad y especificidad del diagnóstico para la liberación de lotes y estudios de adecuación de campo.

A. *Conceptualización*. Se deben abordar varios problemas al inicio del desarrollo del kit de diagnóstico:

1. La capacidad del kit para detectar el analito de interés. Los analitos de diagnóstico son típicamente antígenos, anticuerpos o secuencias genéticas.
2. La capacidad del kit para medir el analito en el rango de concentraciones esperado en las muestras de prueba de diagnóstico.
3. El tipo de muestra y el procesamiento de la muestra requerido.
4. El efecto potencial de los materiales de reacción cruzada en la preparación de la prueba.

B. *Desarrollo*. Durante la fase de desarrollo, la firma debe:

1. Determinar las condiciones finales del kit de prueba y las concentraciones de reactivo.
2. Incorporar el uso de controles y métodos de monitoreo del rendimiento del kit de prueba.
3. Determinar los criterios de aceptación para los reactivos y controles, incluidos los miembros del panel de liberación de la serie (lote).
4. Para ensayos basados en placas, determinar si hay efectos por la ubicación en la placa.

C. *Validación* La empresa debe determinar las características de rendimiento, es decir, la sensibilidad y la especificidad diagnósticas, así como demostrar la robustez del kit.

1. *Sensibilidad y Especificidad diagnósticas*. El reporte debe abordar el método de análisis planificado para estimar la sensibilidad y la especificidad diagnósticas. El reporte debe especificar el método de referencia y los métodos estadísticos propuestos, en particular para aquellos que utilizan estándares imperfectos, compuestos o sin estándar de oro. Para los kits en los que la respuesta se determina mediante inspección visual, pero se ha realizado una medición más objetiva, como la densitometría, la

sensibilidad se estimará en función de la clasificación visual. La clasificación visual debe hacerse en ausencia de conocimiento de la medición objetiva en estos casos.

2. *Muestras para la estimación de las características diagnósticas de rendimiento.* La determinación del estado real de la muestra requiere el análisis con una o más pruebas adicionales. Puede existir una prueba de referencia, que es el método actualmente aceptado para designar el estado de una muestra (estándar de oro). En algunos casos, se puede usar una combinación de múltiples evaluaciones para determinar el verdadero estado de la enfermedad de un animal. La prueba o pruebas de referencia (en el caso de un conjunto de evaluaciones múltiples) deben aplicarse uniformemente a los animales para determinar su estado diagnóstico. No se deben repetir selectivamente las pruebas según los resultados del kit experimental. La selección de muestras para el ensayo es fundamental para estimar con precisión las características del rendimiento de diagnóstico del kit. Las muestras utilizadas deben ser del mismo tipo de espécimen diseñado para su uso en el kit. Si en la etiqueta del kit se menciona más de un tipo de muestra (por ejemplo, sangre entera, suero, plasma) y / o más de una especie, la sensibilidad y especificidad diagnósticas deben estimarse para cada combinación de tipo / especie de muestra. Es aceptable mostrar un rendimiento equivalente con un número limitado de muestras en casos de enfermedades poco frecuentes o especímenes de muestras inusuales. Se debe analizar un número adecuado de muestras positivas y negativas de cada tipo. Las muestras positivas deben cubrir el rango de actividad de positivo débil a positivo fuerte. Las muestras de diagnóstico no necesitan ser obtenidas de fuentes locales para tener en cuenta los aislamientos de agentes de enfermedades exclusivos de esa región si se sabe que las cepas o aislamientos son comunes en diferentes regiones. El reporte debe abordar las especies, los tipos de muestra, el número propuesto de muestras y la adquisición de muestras, lo que podría incluir cualquier información pertinente, como la ubicación geográfica, el tratamiento de la muestra, el almacenamiento, las condiciones de envío, etc. El reporte debe proporcionar una justificación para el tamaño (s) de muestra previsto. Describir cómo el conjunto de muestras representa la población diana.
3. *Determinación del valor de corte.* Algunos kits pueden producir un resultado de prueba semi-cuantitativo usado junto con un valor de corte para determinar el estado (positivo / negativo) de la muestra. Los resultados del análisis de las muestras de diagnóstico pueden ayudar a especificar el valor de corte. La curva ROC puede ser útil para guiar una decisión con respecto al valor de corte más apropiado para el uso previsto de la prueba. El informe final debe describir cómo se seleccionó el valor de corte e incluir estimaciones de sensibilidad y especificidad diagnósticas para el valor de corte propuesto.

4. *Robustez.* Evaluar la robustez observando el efecto de los cambios en el tiempo de incubación, la temperatura de incubación, y otras condiciones de la prueba no cubiertas por el análisis de sistemas de medición (MSA), pruebas de repetibilidad o reproducibilidad en los resultados finales.

5. *Comparación Inter-laboratorial.* Se requiere que las empresas realicen una comparación entre laboratorios para evaluar la idoneidad del kit cuando son utilizados por laboratorios colaboradores. Los laboratorios deben de tener experiencia previa con ensayos de diagnóstico similares.
 - a. *Panel de prueba.* Un panel de prueba, diseñado por el fabricante para su uso en la prueba de campo, debe constar de muestras que abarquen el rango esperado de reactividad. El panel no debe contener más de cinco muestras negativas. Las muestras negativas pueden, pero no tienen que, ser positivas para otro analito que pudiera reaccionar de forma cruzada con el kit. El informe debe discutir cómo se determinó la reactividad de las muestras restantes. Se debe hacer todo lo posible para usar muestras de infección / exposición natural en lugar de muestras preparadas. Se recomienda que una o dos muestras de referencia se dupliquen dentro del panel. Si el panel de prueba no se puede crear a partir de muestras de diagnóstico de animales únicos, infectados naturalmente, el reporte debe discutir la justificación y proporcionar detalles sobre las muestras que se utilizarán en el panel.
 - b. *Estudio de campo.* El panel se enviará a cada uno de los tres laboratorios participantes, enviado de conformidad con las normas de envío locales. Cada laboratorio probará los miembros del panel en series previas. Los miembros del panel deben ser aleatorios. Además, la (s) persona (s) dentro de cada laboratorio participante que realice la prueba no debe conocer el estado de la muestra (positivo / negativo) ni el número de muestras positivas y negativas que componen el panel.
 - c. Volver a analizar las muestras con resultados discrepantes es innecesario y debe evitarse. El informe debe incluir una tabla que muestre todos los resultados de las pruebas para cada muestra. Todos los datos primarios (sin procesar) deben suministrarse a la autoridad reguladora para su revisión.
 - d. Se debe alentar a los laboratorios participantes a que determinen la idoneidad del kit analizando las muestras enviadas a su laboratorio. Esto es especialmente crítico para muestras frescas como sangre total y muestras fecales.

VI. DOCUMENTACIÓN DEL PRODUCTO

Las prácticas de fabricación y los estándares de producción para los kits de análisis deben estar bien caracterizados y documentados por el fabricante de acuerdo con los requisitos reglamentarios locales. La preparación de los componentes y reactivos del kit debe estar bien caracterizada y documentada. Los artículos subsiguientes en esta sección proporcionan orientación adicional pero no son exhaustivos.

A. *Producción de anticuerpos*

1. El anticuerpo específico del agente se define como cualquier reactivo(s) que participe o compita con la reacción antígeno-anticuerpo que mide el kit.
2. Se puede comprar o preparar en instalaciones con licencia.
 - a. La documentación del producto debe especificar la identidad, la fuente (incluido el país de origen), los criterios de aceptación y las pruebas de calidad adicionales que la empresa realiza en cada lote. La declaración, "aceptado bajo un Certificado de análisis" no es un criterio de aceptación.
 - b. Los anticuerpos monoclonales adquiridos deben estar completamente caracterizados y especificar la designación del clon o el epítipo de reacción. Los cambios en la fuente deben ser notificados a la autoridad reguladora. Se recomienda a las empresas que obtengan anticuerpos monoclonales de fuentes en las que el hibridoma esté libre de bacterias, hongos, micoplasmas y agentes virales externos.
 - c. Los hibridomas de células maestras utilizados en la preparación de anticuerpos monoclonales preparados en las instalaciones del fabricante deben estar libres de bacterias, hongos, micoplasmas y agentes virales extraños. La documentación del producto debe especificar la identidad, la fuente, los criterios de aceptación y las pruebas de calidad adicionales que la empresa realiza en cada lote utilizado en la producción.
3. Los cambios en el método de propagación, los medios de crecimiento, la línea de hibridoma o el nivel de pasaje pueden requerir la confirmación de la sensibilidad y especificidad del kit y / o pruebas adicionales y un cambio en la documentación del producto.
4. Todos los kits dentro de una serie deben prepararse a partir de un mismo lote de anticuerpos.

B. Preparación de antígenos, incluyendo cebadores de PCR

1. Se pueden comprar o preparar en instalaciones con licencia.
 - a. Para el antígeno adquirido, la documentación del producto debe especificar la identidad, la fuente, los criterios de aceptación y las pruebas de calidad adicionales de cada lote. La declaración "aceptado según un Certificado de análisis" no es un criterio de aceptación. Los cambios en la fuente deben ser notificados a la autoridad reguladora.
 - b. Los lotes maestros de virus semilla (MSV) especificados en la documentación del producto deben ser analizados para virus, bacterias y hongos externos viables. El MSV se someterá a pruebas para determinar las características de identidad adecuadas, según se especifica en la documentación del producto. Los stocks maestros de cultivo de células (Master Cell Stock, MCS) utilizados en la preparación o propagación de semillas maestras en las instalaciones con licencia cumplirán los requisitos aplicables de la autoridad reguladora. La documentación del producto debe especificar la identidad, los criterios de aceptación y las pruebas de calidad adicionales de cada lote utilizado en la producción.
2. Las bacterias semilla maestras (MSB) preparadas en las instalaciones con licencia especificadas en la documentación del producto se someterán a prueba para detectar bacterias y hongos extraños viables y las características bioquímicas y culturales adecuadas. La documentación del producto debe especificar la identidad, los criterios de aceptación y las pruebas de calidad adicionales de cada lote utilizado en la producción.
3. Los organismos Semillas maestras (MS) modificados genéticamente (deleción de genes o recombinantes) preparados en las instalaciones oficiales se probarán de acuerdo con los requisitos de la sección VI.C.2 o VI.C.3, según corresponda y sea aplicable. Si son necesarios ensayos alternativos de pureza, identidad o expresión, la MS modificada genéticamente se analizará mediante procedimientos de laboratorio aceptables para la autoridad reguladora. La documentación del producto debe especificar la identidad, la fuente, los criterios de aceptación y las pruebas de calidad adicionales de cada lote utilizado en la producción.
4. Las semillas maestras de otras clases de microbios (por ejemplo, hongos, rickettsias, parásitos) deben identificarse y probarse adecuadamente para determinar su pureza mediante procedimientos de laboratorio aceptables para la autoridad reguladora. La documentación del producto presentada debe especificar la identidad, la fuente, los criterios de aceptación y las pruebas de calidad adicionales de cada lote utilizado en la producción.

5. Cuando se usan antígenos u oligonucleótidos sintéticos en los kits de análisis, la composición de aminoácidos, secuencia de nucleótidos o carbohidratos, junto con cualquier otra especificación estructural crítica y criterios necesarios para garantizar la calidad, se describirán en la documentación del producto de una manera aceptable para la autoridad reguladora. Toda la información presentada será tratada bajo garantía de confidencialidad. Se pueden adquirir antígenos u oligonucleótidos sintéticos; la documentación del producto debe especificar la identidad, la fuente, los criterios de aceptación y las pruebas de calidad adicionales de cada lote.
6. Todos los kits de una serie deben prepararse a partir del mismo lote de antígeno específico del agente, antígeno sintético u oligonucleótido.

C. Preparación de Reactivos Estándares

Los componentes del kit de análisis están sujetos a los requisitos y restricciones que se indican en el siguiente cuadro:

Componente	Producido en un Establecimiento Oficial	Mismo lote para toda la serie	Fuente identificada y / o fórmula en la documentación del producto	Enviar datos antes de efectuar cambios	Fechas de las series
Anticuerpo anti-especie o conjugado	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Agente antígeno o anticuerpo	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Master Mix PCR	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Diluyente de muestra	No	No	Sí	Sí	Sí
Controles	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Solución de frenado	No	No	Sí	Sí	No
Superficie sólida preparede	Sí	Sí	Sí	N / A	Sí

1. Describir la fabricación de los controles positivos y negativos utilizados en el kit. Los controles pueden adquirirse; la documentación del producto presentada debe especificar la identidad, la fuente, los criterios de aceptación y las pruebas de calidad adicionales realizadas en cada lote. La declaración "aceptada según un Certificado de análisis" no es un criterio de aceptación. Todos los kits de una serie deben prepararse con el mismo lote del control.

2. El Anticuerpo Anti-especie o Conjugado se define como cualquier reactivo (s) utilizado para amplificar / reportar una reacción antígeno-anticuerpo. Incluye anticuerpos anti-especies; proteína A, -G o -L; oro coloidal; biotina o versiones marcadas con enzimas de cualquiera de estos. No es necesario que se prepare en instalaciones con licencia, pero cada lote debe validarse de manera aceptable para la autoridad reguladora. Los criterios de aceptación deben especificarse en la documentación del producto. Todos los kits de una serie deben prepararse a partir del mismo lote de anticuerpo o conjugado anti-especie.
3. Sustrato El sustrato se define como una sustancia que sufre un cambio de color u otra reacción detectable cuando es catalizada por un componente del kit marcado con enzimas. Puede ser adquirido. La documentación del producto debe especificar la fuente y los criterios de aceptación de cada lote. Los cambios en la fuente deben ser aprobados por la autoridad reguladora. Se permite usar más de un lote en la fabricación de una serie.
4. Listar todas las soluciones tampón incluidas en el kit. La solución tampón se definen como líquidos inertes que se utilizan para diluir muestras de prueba / otros componentes del kit, realizar lavados o detener reacciones de sustrato. Describir la fuente o fórmula para todas las soluciones tampón contenidas en el kit. Cada lote de solución tampón, diluyente u otro líquido de origen no animal debe ser estable en el recipiente final. Deben describirse los métodos utilizados para estabilizar los líquidos, así como un intervalo de tiempo validado y máximo aceptable entre la fabricación y la estabilización para garantizar la falta de contaminación con subproductos bacterianos. No es necesario demostrar la estabilidad de las soluciones de frenado compuestas de ácido fuerte (por ejemplo, H₂SO₄ 1 M) u otros productos químicos generalmente aceptados como no promotores del crecimiento microbiano.
5. Los cambios en cualquiera de los reactivos del kit que sean relevantes para el rendimiento de la prueba deben estar respaldados por datos que demuestren que los cambios no han alterado la sensibilidad y/o la especificidad del kit de prueba.

D. Preparación del producto

1. Enumerar los conservantes y la concentración para cada componente que contiene conservantes.
2. Cuando se preparan componentes recubiertos de fase sólida (por ejemplo, placas de inmunoensayo, perlas o membranas), se les debe asignar una identidad de lote separada de las del reactivo de recubrimiento (antígeno / anticuerpo) y el sustrato de fase sólida no recubierto. El tipo de componente de fase sólida debe identificarse en la

documentación del producto. Los componentes de fase sólida deben recubrirse en instalaciones autorizadas; las exenciones requieren la aprobación específica de la autoridad reguladora. Cada lote de componente de fase sólida recubierto debe prepararse con el mismo lote de reactivo de tapizado y un solo lote de sustrato de fase sólida. Todos los kits de una misma serie deben prepararse utilizando el mismo lote de componente de tapizado de fase sólida. Deben incluirse las fórmulas para los reactivos necesarios para preparar los componentes en fase sólida. Los cambios en el método de tapizado deben estar respaldados por datos que demuestren que los cambios no han alterado la sensibilidad y / o especificidad del kit.

3. Enumerar los volúmenes de llenado mínimo y máximo de cada contenedor final para asegurar que haya suficiente componente para realizar la (s) prueba (s) de manera adecuada.
4. Describir el método utilizado para eliminar el material no satisfactorio.

E. Pruebas

1. Los kits de análisis “in vitro” están exentos de las pruebas de esterilidad y pureza, que debe realizarse para kits de prueba "in vivo".
2. Los kits de análisis “in vitro” están exentos de las pruebas de seguridad de los animales, que debe realizarse para kits de prueba "in vivo".
3. El fabricante debe realizar una prueba de potencia utilizando muestras de referencia (panel de liberación de serie) en cada serie de kit ensamblado. Cada miembro del panel debe tener un valor objetivo para el criterio de aceptación. La prueba de potencia se debe realizar de acuerdo con las instrucciones del prospecto del kit y se debe especificar en la documentación del producto. Las pruebas de liberación de serie (lote) deben proporcionar confianza de que cada serie tendrá un rendimiento de acuerdo con los estándares de especificidad y sensibilidad determinados en el momento de la licencia.
 - a. El panel de liberación de la serie utilizado para la prueba de potencia debe estar bien caracterizado. El panel debe incluir ejemplos de lo siguiente:
 - (1) Animales negativos / no infectados.
 - (2) Animales fuertemente positivos.

(3) Animales débilmente positivos.

- b. Es aceptable que el panel de liberación de la serie esté compuesto de muestras creadas artificialmente a partir de antígenos o anticuerpos, o diluciones de una sola muestra. Sin embargo, estas muestras deben estar pre-diluidas; para evitar errores de dilución, una muestra no debe diluirse para producir múltiples muestras con diferente reactividad en el momento en que se realiza el ensayo. Los paneles de liberación de la serie (lote) deben prepararse en cantidades suficientes y alícuotas de un solo uso para durar durante años (un año mínimo).
 - c. El panel de liberación de la serie debe identificarse en la documentación del producto por número de lote, temperatura de almacenamiento recomendada y rangos de ensayo aceptables. La empresa debe enviar datos para mostrar cómo se calculan los rangos. Por ejemplo, para un kit de prueba ELISA donde los resultados se expresan como una relación de las densidades ópticas de la muestra a un control positivo (M / P), la documentación del producto debe especificar un rango de M / P aceptable (incluidos los límites superior e inferior apropiados) para cada muestra de referencia. Para que una prueba se considere satisfactoria, cada miembro del panel de liberación de la serie debe dar valores dentro del rango especificado. Para los productos que contienen controles positivos y / o negativos, cada control positivo y negativo debe dar valores estar dentro del rango especificado. Si se dispone de métodos apropiados para obtener mediciones cuantitativas, como la densitometría, se requerirán criterios objetivos para la liberación de la serie del kit interpretados subjetivamente en el campo.
 - d. Todas las pruebas de potencia de series individuales deben realizarse utilizando los mismos componentes del panel.
 - e. Será necesario reemplazar los componentes del panel de liberación de la serie a medida que se agoten las existencias. La nueva muestra debe cumplir el mismo propósito que la muestra que reemplaza. Su rendimiento debe demostrar su capacidad para cumplir el mismo rol, pero no necesita tener exactamente la misma reactividad que el miembro del panel previamente aprobado.
- (1) Se deben obtener datos suficientes para demostrar el rendimiento de la muestra de reemplazo en el ensayo. Se tienen que definir los límites superiores e

inferiores de los criterios de aceptación antes de usar la muestra como miembro del panel de liberación de la serie.

- (2) La muestra de reemplazo (por ejemplo, muestras positivas que no estén cerca del punto de decisión crítico o de saturación de la prueba) será aceptable si las distribuciones de respuesta del miembro de reemplazo y actual son similares. La muestra de reemplazo también puede considerarse aceptable si las distribuciones no son similares, pero cumple una función similar a la del miembro del panel actual. En este caso, las especificaciones de liberación en serie pueden requerir un ajuste.
- (3) Las muestras de reemplazo positivas débiles deben tener valores de respuesta (en el ensayo) cerca del punto de decisión crítica. El rango de resultados aceptable no debe cruzar el valor de corte entre ejecuciones de ensayo. Los rangos de reactividad deben establecerse con un rango de respuesta apropiado por encima del valor de corte.
- (4) Para muestras en los extremos del rango dinámico, como los miembros negativos del panel, la reactividad de las muestras de reemplazo debe estar dentro del rango de respuesta (por ejemplo, todas las muestras de reemplazo negativas deben dar resultados dentro del rango negativo).

F- Pasos posteriores a la preparación

1. Indicar el número de recipientes de componentes finales en cada caja del kit. Se aceptan múltiples variaciones de los componentes del kit.
2. A cada lote de cada componente del kit se le asignará una fecha de caducidad basada en la estabilidad del componente individual. La fecha de caducidad puede indicarse en la etiqueta del componente. La fecha de caducidad de la serie se calculará a partir de la fecha de inicio de la primera prueba de potencia, pero no deberá exceder la fecha de caducidad de ninguno de los componentes.
3. Incluir la descripción del kit, la lista de componentes, recomendaciones, calificaciones, limitaciones e interpretaciones de la prueba para el uso del kit. La

descripción debe evitar indicar o implicar que el kit es un ensayo de cuantificación. La información en esta sección se debe incluir en el prospecto para el uso del kit. El kit debe definir las cualidades aceptables y el impacto potencial para que una muestra sea adecuada para su análisis con el kit. Todo material potencialmente infeccioso debe estar debidamente etiquetado. Las instrucciones de seguridad química deben incluirse en el etiquetado de todos los materiales peligrosos. Las instrucciones de eliminación deben describirse en el Esquema de producción y en el prospecto del paquete.

VII. CONFIRMACIÓN DE LA FECHA DE CADUCIDAD

Un requisito en los Estados Unidos.

VIII. TRANSPORTE DE LOS KITS

Un requisito en los Estados Unidos.