

# ÁMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULADOR  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE  
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA

LA HABANA 20/08/2024

AÑO XXV

NÚMERO: 00-490

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmed.cu

ISSN 1684-1832

**INFORMACIÓN A LOS LECTORES:** En esta edición de nuestro Boletín se publica lo siguiente:

Contenido	Pág.
<b>RESOLUCIÓN No. 86/2024:</b> Aprueba y pone en vigor la Regulación M 122-24 <i>Ingredientes farmacéuticos activos que requieren estudios comparativos in vivo de biodisponibilidad para demostrar equivalencia terapéutica</i> , en su Edición 2	1
<b>Ingredientes farmacéuticos activos que requieren estudios comparativos in vivo de biodisponibilidad para demostrar equivalencia terapéutica</b>	2
1. Generalidades.....	2
2. Términos y definiciones.....	3
3. Cambios introducidos en la nueva edición de la Lista de IFAs para los cuales se solicitan estudios de BE.....	3
4. Lista de IFAs para los cuales se solicitan estudios de BE en la presente edición.....	3
5. Selección del producto de comparación.....	3
6. Control de cambios.....	4
7. Bibliografía.....	4

REPÚBLICA DE CUBA  
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE  
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS  
CECMED

ISMARY ALFONSO ORTA  
SUBDIRECTORA

## RESOLUCIÓN No. 86/2024

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el Ministerio de Salud Pública, en lo adelante MINSAP, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en lo adelante CECMED.

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, emitida por el Ministro de Salud Pública, se aprobaron y pusieron en vigor la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED y dispuso en su RESUELVO SEGUNDO apartado 1, Establecer las disposiciones legales, técnicas y administrativas para el ejercicio de las funciones de

regulación, fiscalización y vigilancia de productos y servicios para la salud humana así como su implementación, revisión y actualización sistemática en correspondencia con la política nacional y la práctica internacional.

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 94 de fecha 19 de junio del año 2008, dispuesta por el Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, se aprobó la primera lista de ingredientes farmacéuticos activos contenidos en productos farmacéuticos sólidos orales, con el objetivo de establecer aquellos que por su alto riesgo, requieren demostrar para su registro sanitario la equivalencia terapéutica con el producto de referencia en nuestro país mediante estudios *in vivo*, de biodisponibilidad comparativa.

**POR CUANTO:** Se hace necesaria la revisión y actualización de la lista de los ingredientes farmacéuticos activos identificados en la Resolución del CECMED No. 94/2008 vigente, sobre la base de los avances científicos y la evolución de la reglamentación internacional sobre esta materia, así como por la experiencia del CECMED en la evaluación por más de 15 años de los estudios de bioequivalencia y la inclusión en la terapéutica nacional de nuevos productos farmacéuticos sólidos orales tributarios de los mismos.

**POR TANTO:** En el ejercicio de las facultades y atribuciones inherentes que me están conferidas como subdirectora, por Resolución No. 83 de fecha 1 de noviembre de 2023, emitida por el CECMED,

## RESUELVO

**PRIMERO:** Aprobar y poner en vigor la Regulación M 122-24 *Ingredientes farmacéuticos activos que requieren estudios comparativos in vivo de biodisponibilidad para demostrar equivalencia terapéutica*, en su Edición 2, que se adjunta a la presente Resolución como Anexo Único y forma parte integrante de la misma.

**SEGUNDO:** Derogar la Resolución No. 94 de fecha 19 de junio del año 2008 dispuesta por el director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos.

**TERCERO:** Esta regulación se ajusta a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y puede ampliarse o modificarse en cualquier momento, conforme las tendencias internacionales, los avances científicos sobre la materia y el nivel de desarrollo del país.

**CUARTO:** El CECMED queda encargado de aplicar, controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución y al propio tiempo facultado para dictar las disposiciones complementarias necesarias para ello, entre las que se encuentra la identificación del listado de los productos de referencia o comparación aceptados.

**QUINTO:** Los productos que a la fecha de promulgación de la presente Resolución cuentan con Registro Sanitario de Medicamentos y no disponen de estudios de bioequivalencia, deberán cumplir este requisito en el proceso de renovación.

**SEXTO:** La presente Resolución será aprobada a partir de la fecha de su firma y entrará en vigor a los 120 días posteriores a la fecha de su publicación en el Boletín Ámbito Regulador, para las nuevas solicitudes de registro.

**NOTIFÍQUESE** al Departamento de Medicamentos del CECMED.

**COMUNÍQUESE** a las empresas importadoras MediCuba y FARMACUBA, a los fabricantes nacionales y extranjeros de medicamentos de formas sólidas orales registrados en el país, a BioCubaFarma, al Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), al Centro Nacional de Toxicología (CENATOX), así como a cuantas personas naturales y jurídicas proceda.

**DESE CUENTA:** Al Viceministro que atiende el área de medicamentos, a la Dirección de Medicamentos y Tecnologías, así como a la Dirección de Atención de los Servicios Farmacéuticos, todos del MINSAP.

**PUBLÍQUESE** en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED, para su general conocimiento.

**ARCHÍVESE** el original de la presente disposición en el registro de resoluciones del Grupo de Asesoría Jurídica del Centro.

DADA en la sede del CECMED, en La Habana a los 16 días del mes de agosto del año 2024.  
“Año 66 de la Revolución”.

**Dra. C. Ismary Alfonso Orta**  
Subdirectora

ANEXO ÚNICO  
REGULACIÓN M 122-24

**INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS QUE  
REQUIEREN ESTUDIOS COMPARATIVOS IN VIVO DE  
BIODISPONIBILIDAD PARA DEMOSTRAR  
EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA**  
Edición 2

**1. Generalidades**

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), en su condición de autoridad reguladora, tiene establecido en el marco regulador para el Registro Sanitario de Medicamentos, que aquellos de fuentes múltiples tanto nacionales como de importación, deben demostrar

su intercambiabilidad terapéutica mediante ensayos comparativos *in vivo*, los que pueden ser de biodisponibilidad, farmacodinámicos, ensayos clínicos, o *in vitro*.

Sobre la base de los continuos avances en este campo, se actualiza la anterior *Lista de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) contenidos en productos farmacéuticos sólidos orales, que deberán realizar estudios comparativos in vivo de biodisponibilidad, para demostrar su equivalencia terapéutica* conforme los nuevos productos con uso priorizado en el país que son incluidos en el Cuadro Básico de Medicamentos, en protocolos de actuación para COVID, SIDA y otros.

La necesidad de disponer de lineamientos actualizados y conformes con las tendencias internacionales con requisitos específicos para los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (BD/BE), se declara desde 2018 en la herramienta para evaluar las autoridades reguladoras por la Organización Mundial de la Salud (OMS) *Global benchmarking tool for evaluation of national regulatory systems of medicines and vaccines*, (GBT, por sus siglas en inglés). En consecuencia, tres subindicadores de la función de Registro o Autorización de Comercialización, refieren la exigencia de: bases legales para demostrar la calidad, la seguridad y la eficacia del producto (AC01.03, nivel de madurez 1); lineamientos que detallen los requerimientos reguladores específicos para los estudios de BD/BE en el caso de los productos de fuentes múltiple o genéricos (AC01.09, nivel de madurez 3) y pautas definidas sobre el formato y el contenido para la presentación de solicitudes de registro sanitario de acuerdo a las normas de la OMS (AC01.10, nivel de madurez 3).

En la nueva edición de la lista se consideraron los resultados del desarrollo del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), donde los IFAs que forman parte de la misma, no son elegibles para bioexención de los estudios de BD/BE para establecer equivalencia terapéutica, por lo que se adoptan los criterios expuestos por OMS descritos en el Anexo 6 de la Serie de Informes Técnicos 1052, de 2024, titulada *WHO Biowaiver List: proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms*.

Esta regulación establece las prioridades en la selección de IFAs que requieren estudios de equivalencia *in vivo*, sobre la base de las categorías de riesgo sanitario definidas como alto, intermedio, bajo, descritas a continuación y las consecuencias de que un IFA no se libere en la ventana terapéutica o dentro del margen determinado por la concentración máxima no tóxica y la concentración mínima efectiva.

- Riesgo sanitario alto: Probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad que resulten amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves como muerte, hospitalización, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte, cuando la concentración sanguínea del IFA no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. Para los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de tres (3).
- Riesgo sanitario intermedio: Probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de

reacciones adversas, no necesariamente graves, cuando la concentración sanguínea del IFA no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. Para los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de dos (2).

- Riesgo sanitario bajo: Probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del IFA no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. Para los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de uno (1).

Esta disposición queda alineada también en lo que al producto de comparación o referencia se refiere, con los criterios de la OMS descritos en el Anexo 5 de la Serie de Informes Técnicos 1003 de 2017, titulada *General background notes on the list of international comparator pharmaceutical products*.

## 2. Términos y definiciones

A continuación, se describe el significado de los siguientes términos y definiciones a los efectos de la presente Regulación.

- 2.1 **Alternativa farmacéutica:** Los medicamentos son alternativas farmacéuticas cuando contienen la misma fracción terapéutica pero difieren en su forma química, en la forma farmacéutica o potencia. La fracción terapéutica podrá estar presente, por ejemplo, en forma de sal o éster.
- 2.2 **Bioexenciones:** Son productos de liberación inmediata que, a partir de su clasificación biofarmacéutica y aspectos como las propiedades farmacocinéticas, solubilidad, y excipientes, entre otras, están exentos de realizar estudios *in vivo*.
- 2.3 **Intercambiabilidad terapéutica:** Posibilidad de utilizar en la práctica clínica indistintamente productos farmacéuticos intercambiables.
- 2.4 **Producto innovador:** Es, en general, el que se registró por primera vez, por lo que usualmente corresponde a un IFA patentado y para el que se realizaron los estudios completos de calidad, seguridad y eficacia.
- 2.5 **Producto de referencia o de comparación:** Producto farmacéutico con el cual el nuevo producto debe ser intercambiable. El producto de referencia es normalmente el producto innovador.
- 2.6 **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BSC por sus siglas en inglés):** Permite establecer las bioexenciones, a partir de ensayos de disolución *in vitro*, evitándose la realización de estudios comparativos de BD *in vivo*. El mismo clasifica los IFAs en función de su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, con el fin de establecer sus potenciales propiedades de absorción, tras su administración por vía extravasal, fundamentalmente por vía oral.

## 3. Cambios introducidos en la nueva edición de la Lista de IFAs para los cuales se solicitan estudios de BE

- IFAs adicionados: Ácido valproico y Tolbutamida
- IFAs eliminados: Metotrexato, y Didanosina
- IFA reemplazado: Valproato de magnesio

## 4. Lista de IFAs para los cuales se solicitan estudios de BE en la presente edición

No.	Ingrediente Farmacéutico Activo	Código ATC	Clasificación ATC
1.	Ácido valproico	N03AG01	Derivados de los ácidos grasos
2.	Carbamazepina	N03AF01	Derivados de la carboxamida
3.	Carbonato de litio	N05AN01	Antipsicóticos
4.	Ciclosporina	L04AA01	Agentes inmunosupresores selectivos
5.	Digoxina	C01AA05	Glucósidos digitálicos
6.	Fenitoína	N03AB02	Derivados de la hidantoína
7.	Indinavir	J05AE02	Inhibidores de proteasa
8.	Teofilina	R03DA03	Xantinas
9.	Tolbutamida	V04CA01	Pruebas para diabetes
10.	Verapamilo	C08DA01	Derivados de la fenilalquilamina
11.	Warfarina	B01AA03	Antagonistas de la vitamina K

Legenda: ATC, Clasificación Anatómico-químico-terapéutica.

De manera general se acepta como producto de referencia al producto farmacéutico innovador cuya calidad, seguridad y eficacia han sido evaluadas y documentadas apropiadamente en los esquemas de precomercialización y monitoreo después de la comercialización.

## 5. Selección del producto de comparación

El CECMED adopta para la selección del producto de comparación, los criterios de la Guía de OMS *General background notes on the list of international comparator pharmaceutical products* que proporciona opciones apropiadas enumeradas en orden de preferencia, para ayudar a las autoridades reguladoras (ARN) a tomar decisiones. El CECMED sobre este particular considera tres situaciones o escenarios al seleccionar el producto de comparación:

### 5.1 Escenario A: Producto de comparación innovador

- a) Importado de un país miembro u observador del Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH por sus siglas en inglés), o de un país cuya ARN se encuentre en la Lista de Autoridades de la OMS (WLA, por sus siglas en inglés) para la función de Autorización de Comercialización o Registro, o haya alcanzado un nivel de madurez 4 en la evaluación de su sistema regulador de acuerdo con la GBT, donde se ha aprobado sobre la base de la demostración de calidad, seguridad y eficacia, y está actualmente registrado y comercializado.
- b) Importado de un país miembro u observador de ICH o de un país cuya ARN se encuentre en la WLA para la función de Autorización de Comercialización o Registro, o haya

alcanzado un nivel de madurez 4 en la evaluación de su sistema regulador de acuerdo con la GBT, donde no está actualmente registrado ni comercializado.

- c) Importado de un país miembro u observador de ICH o de un país cuya ARN se encuentre en la WLA para la función de Autorización de Comercialización o Registro, o haya alcanzado un nivel de madurez 4 en la evaluación de su Sistema Regulador de acuerdo con la GBT, que puede o no estar actualmente registrado o comercializado en el país exportador.

### 5.2 Escenario B: Producto de comparación localmente elaborado.

Actualmente registrado, comercializado y elaborado en el mercado local en Cuba, sin haber demostrado correlación con los datos de seguridad y eficacia del producto original.

### 5.3 Escenario C: Producto de comparación que no está disponible localmente.

- a) La empresa del producto innovador es desconocida o no puede ser identificada.
- b) El producto innovador no está registrado ni comercializado localmente.

En estas situaciones, el CECMED analizará cuidadosamente, caso a caso, el producto de referencia específico.

Cuando el producto de referencia confiable sea finalmente elegido y no sea innovador, todos los productos localmente comercializados multifuentes e innovadores deben someterse a los estudios de equivalencia apropiados, empleando el producto comparador elegido.

## 6. Control de cambios

- a) Se modificó la presentación y estructura de acuerdo al formato vigente para las disposiciones reguladoras. Se incluyeron los acápites de Generalidades, Términos y definiciones, Cambios introducidos en la nueva edición de la lista, Selección del producto de comparación y Control de cambios.
- b) Se adicionaron dos nuevos IFAs: Ácido valproico y Tolbutamida y se eliminaron dos: Metotrexato, y Didanosina, Se reemplazó el Valproato de magnesio por el Ácido valproico.
- c) Se incluyó en Generalidades el alcance y se hizo explícita la alineación con los lineamientos de OMS: Anexo 6 de la Serie de Informes Técnicos 1052, de 2024, *Biowaiver List: proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms*, y el Anexo 5 de la Serie de Informes Técnicos 1003, de 2017, *General background notes on the list of international comparator pharmaceutical products* y con lo que establece la GBT.
- d) Se actualizaron y precisaron diversos tópicos para cumplir con el principio de claridad de las Buenas Prácticas Reguladoras del CECMED y posibilitar la mejor comprensión.
- e) Se actualizó la bibliografía.

## 7. Bibliografía

- 7.1 Organización Panamericana de la Salud. Serie Red PARF Documento Técnico N° 8. “Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos”. [Internet]. OPS; 2011. [citado 13 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/red-parf-red-panamericana-para-armonizacion-reglamentacion-farmaceutica>
- 7.2 World Health Organization. Global Benchmarking Tool (GBT) for Evaluation of National Regulatory Systems of Medicines and Vaccines. Review VI. Version 1. Geneva; 2018. [citado 17 febrero 2023]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/341243/9789240020245-eng.pdf?sequence=1>
- 7.3 World Health Organization. Technical Report Series No. 1052. Annex 6 WHO Biowaiver List: proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms [Internet]. WHO; 2024 [citado 07 abril 2023]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376607/9789240091030-eng.pdf?sequence=1>
- 7.4 World Health Organization. Technical Report Series No.1003. Annex 5, General background notes on the list of international comparator pharmaceutical products. [Internet]. WHO; 2017. [citado 17 abril 2023]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs1003-annex5-who-list-international-comparator.pdf?sfvrsn=8ff132b2\\_2&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs1003-annex5-who-list-international-comparator.pdf?sfvrsn=8ff132b2_2&download=true)
- 7.5 World Health Organization. Technical Report Series No.992. Annex 8, Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products [Internet]. WHO; 2015. [citado 10 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-8-trs-992>
- 7.6 World Health Organization. Technical Report Series No.996. Annex 9, Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies [Internet]. WHO; 2016. [citado 24 mayo 2023]. Disponible en: [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/WHO\\_TRS\\_996\\_annex09.pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/WHO_TRS_996_annex09.pdf)

La edición de este número estuvo a cargo de un grupo de trabajo coordinado por la Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios del CECMED integrado por:

Dr. C. Celeste A. Sánchez González

M. Sc. María del Pilar Álvarez Castelló

M. Sc. Miriam Bravo Vaillant

Grupo de Asesoría Jurídica