

ÁMBITO REGULADOR

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

EDICIÓN ORDINARIA

LA HABANA 07/03/2014

AÑO XIV

NÚMERO: 00-211

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmecmed.sld.cu

ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Contenido	Pág.
Resolución no. 15/2014 que aprueba y pone en vigor la Regulación M 68-13 Programa nacional de verificación de la conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico.....	1
Regulación M 68-13 Programa nacional de verificación de la conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico.....	2
1 Generalidades.....	2
2 Términos y definiciones.....	2
3 Componentes de los procedimientos de verificación de la conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico.....	3
4 Programa Nacional de Verificación de la conformidad con las BPL.....	3
5 Bibliografía.....	4
Anexo I.....	5

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

RESOLUCIÓN No. 15/2014

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha de 11 de mayo del año 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro para el Control Estatal de Equipos Médicos y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se fusionan se transfieren al CECMED, la cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013, del Ministerio de Economía y Planificación, se aprobó la modificación del objeto social del CECMED que consistirá en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

POR CUANTO: Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 9 de fecha 23 de diciembre del año 2004 del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud se aprobó y puso en vigor la Regulación “Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental”, por requerirse que existiera un control sobre la calidad de los ensayos de laboratorio no clínico de seguridad sanitaria y medio ambiental que avalaran e hicieran confiables sus resultados de acuerdo a los criterios internacionales al respecto.

POR CUANTO: La aceptación mutua de datos entre las Autoridades Regulatorias Nacionales de los diferentes países, requieren la adopción de procedimientos armonizados que respalden la verificación de la conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico (BPL), así como la comprobación de su calidad y rigor científico.

POR CUANTO: Teniendo en cuenta el conocimiento científico alcanzado por la Industria Médico-Farmacéutica y Biotecnológica, que ha generado productos novedosos que como consecuencia natural han impulsado el desarrollo de los laboratorios de evaluación de seguridad no clínica de medicamentos, vacunas y equipos médicos implantables, así como de la introducción de métodos “*in vitro*” como parte de los programas de evaluación de seguridad de los nuevos productos y cumpliendo con los “Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental”, mencionados en el POR CUANTO SEXTO, se hace necesario establecer el Programa Nacional de Verificación de la Conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor el Programa Nacional de Verificación de la Conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico.

SEGUNDO: El CECMED es el encargado de controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución, así como de proponer cualquier modificación que considere pertinente para su perfeccionamiento.

TERCERO: Esta Resolución surtirá efectos a partir de la fecha de su firma.

COMUNÍQUESE a todos los laboratorios de ensayo involucrados total o parcialmente en la evaluación de seguridad “*in vivo*” e “*in vitro*” de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos implantables y a cuantas personas naturales y/o jurídicas procedan.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro, desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 4 días del mes de marzo del año 2014.

“Año 56 de la Revolución”.

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

REGULACIÓN M 68-13

PROGRAMA NACIONAL DE VERIFICACIÓN DE LA CONFORMIDAD CON LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO NO CLÍNICO

1 GENERALIDADES

Esta Regulación presenta la estructuración del Programa Nacional de la República de Cuba para la verificación de la conformidad con los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental, la “Aplicación de los principios de las Buenas Prácticas a los estudios “*in vitro*” y toma como referencia la Directiva 2004/9/EC y 2004/10 EC del Parlamento Europeo.

El Programa Nacional de Conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de la República de Cuba, es el sistema de verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de los Ensayos de Seguridad “*in vivo*” e “*in vitro*”.

Su alcance es aplicable a los laboratorios no clínicos relacionados con la evaluación de seguridad de sustancias farmacéuticas y dispositivos médicos implantables tanto en la realización de estudios “*in vivo*” como “*in vitro*”, cuyos resultados serán parte de la documentación de solicitud de trámite en el CECMED.

La ejecución de este programa es responsabilidad de la Subdirección de Medicamentos y Diagnosticadores del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).

2 TÉRMINOS Y DEFINICIONES

2.1 Auditoría: Proceso sistemático, independiente y

documentado para obtener evidencias de la auditoría y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el grado en que se cumplen los criterios de auditoría.

2.2 Autoridad Nacional Verificadora de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL): Se refiere a la Subdirección de Medicamentos y Diagnosticadores del CECMED quien es responsable de la ejecución del Programa de Verificación de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico.

2.3 Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico: Constituyen un sistema de garantía de calidad relativo al modo de organización de los estudios de seguridad no clínicos referentes a la salud y al medio ambiente y, asimismo, acerca de las condiciones en que estos estudios se planifican, ejecutan, controlan, registran, archivan y difunden.

2.4 Examen independiente: Revisión objetiva e imparcial por personal calificado sin responsabilidad por la actividad auditada.

2.5 Criterios de auditoría: Conjunto de políticas, procedimientos o requisitos usados como referencia frente a la cual se compara la evidencia de la auditoría.

2.6 Examen sistemático: Revisión planificada y organizada, con una estructuración y detalles aplicables a las características de las actividades que serán evaluadas.

2.7 Evidencia de la auditoría: Registros, declaraciones de hechos o cualquier otra información que es pertinente para los criterios de auditoría y que es verificable.

2.8 Grado de conformidad con las BPL: Nivel de cumplimiento del laboratorio con los requerimientos establecidos en los Principios de BPL, de acuerdo con la evaluación realizada por el CECMED de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico.

2.9 Hallazgos de la auditoría: Resultados de evaluar una evidencia (registro, declaración de hecho u otra información) pertinente frente a un criterio (referente de auditoría).

2.10 Inspección del laboratorio de pruebas: Examen *in situ* de los procedimientos y prácticas de los laboratorios, a fin de evaluar su grado de cumplimiento de los principios BPL.

2.11 Inspector: Persona que lleva a cabo las inspecciones del laboratorio en nombre del CECMED.

2.12 Instalación de ensayo o de prueba: Se refiere a las personas, locales y equipos necesarios para la ejecución de un estudio de seguridad no clínico relativo a la salud y al medio ambiente. Para los estudios efectuados en emplazamientos múltiples, o sea, llevados a cabo en varias plantas, la instalación de pruebas incluye el emplazamiento en que se encuentra el Director del estudio y todos los demás emplazamientos de pruebas, que se pueden considerar individual o colectivamente como otras tantas instalaciones de pruebas.

2.13 Programa de garantía de calidad: Sistema definido, incluyendo personal, el cual es independiente de la

realización de los estudios y está concebido para asegurar a la dirección que el laboratorio cumpla con los principios de buenas prácticas de laboratorio.

2. 14 Programa Nacional de Verificación: Plan específico establecido por el CECMED para verificar, mediante inspecciones y verificaciones de estudios, el cumplimiento de las BPL por parte de los laboratorios existentes en el país dedicados a estudios de seguridad.

2. 15 Representante del Programa: Persona designada por el Subdirector de la Subdirección de Medicamentos y Diagnosticadores para ejecutar el Programa de Verificación.

2. 16 Verificación de la conformidad de las BPL: Sistema de evaluación del desempeño de los laboratorios no clínicos con el propósito de verificar la adhesión a los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorios.

3 COMPONENTES DE LOS PROCEDIMIENTOS DE VERIFICACIÓN DE LA CONFORMIDAD CON LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO NO CLINICO

3.1 Administración

La Resolución Ministerial No. 120 de fecha 12 de agosto de 1994 establece las funciones y atribuciones del CECMED, entre ellas desarrollar, implementar y verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas a todas las áreas que tengan influencia sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

Es responsabilidad de la Dirección del CECMED apoyar el desempeño de esta actividad, incluida la formación y capacitación del equipo de inspectores en aras de favorecer el correcto desempeño de sus funciones.

Es responsabilidad del Representante del Programa:

- Coordinar y participar en las inspecciones.
- Poseer el inventario de los laboratorios de ensayo en el país que realizan pruebas de seguridad “*in vivo*” e “*in vitro*” destinados a trámites reguladores.
- Poseer Procedimientos Normalizados de Trabajo, así como Registros e Instructivas actualizados y debidamente aprobados para la realización de las actividades de verificación.
- Conservar la documentación original de las inspecciones a los laboratorios de ensayo y los informes de inspecciones y auditorías, así como los documentos que respaldan la toma de decisiones en relación a la certificación o no del cumplimiento de las BPL por las instalaciones de ensayo.
- Rendir los informes de inspección.
- Emitir los informes de cumplimiento del Programa de Verificación cuando éstos sean requeridos por los directivos del CECMED.
- Organizar el Programa de Inspección a los laboratorios de ensayos nacionales o internacionales que aportan datos para trámites reguladores, como parte de los procesos de inscripción en el Registro de Medicamentos de la República de Cuba.
- Establecer un Programa de Evaluación cada 2 años a los inspectores y registrar las actualizaciones de su capacitación, tomando en consideración la participación y

desempeño en las inspecciones.

3.2 Confidencialidad

Los inspectores tendrán acceso a información de valor como parte de sus actividades de verificación, por lo que se ha determinado una serie de medidas para preservar la confidencialidad de la misma, entre ellas:

- Firma de un documento de confidencialidad, redactado a modo de Acta, donde se establece el compromiso y responsabilidad con la información a la que se accede y que se conserva en el expediente de cada inspector.
- Firma de un documento de Ausencia de Conflicto de Intereses, a modo de Acta, por parte de cada miembro del equipo de inspectores previo a cada inspección.

3.3 Personal y entrenamiento

- El Programa Nacional de Verificación cuenta con un cuerpo de inspectores que se integran al equipo de la inspección mediante contratación temporal, acorde a las normas jurídicas establecidas, y son autorizados por sus respectivas Instituciones para la realización de las tareas derivadas del Programa.

- Los inspectores no integrarán el Equipo de Trabajo en auditorías e inspecciones a estudios donde hayan participado, ni a las instalaciones de su centro de trabajo o vinculadas a éstos.

- Los criterios de selección se basan en su experiencia demostrada en estudios de seguridad (Farmacocinética, Farmacología, Toxicología de Seguridad y/o ecotoxicología). Deberán poseer el grado de Maestro en Ciencias o Doctor en Ciencias.

- Adicionalmente el Programa de Verificación cuenta con una cantera de expertos con experiencia en determinados tipos de estudios, que son convocados como parte del equipo de inspección cuando los objetivos de la inspección así lo aconsejen.

- La Dirección del CECMED apoyará la formación de los inspectores y estimulará las consultas, incluyendo actividades de entrenamiento conjunto con el personal regulador, cuando sea necesario.

- La Dirección del CECMED facilitará a los inspectores los medios adecuados de identificación para la realización de su trabajo.

4 PROGRAMA NACIONAL DE VERIFICACIÓN DE LA CONFORMIDAD CON LAS BPL

4.1 Alcance y amplitud del Programa

El alcance del Programa abarca todas las instalaciones de ensayos donde se realizan estudios tanto “*in vivo*” como “*in vitro*” que aportan información de seguridad destinados a respaldar trámites reguladores relacionados con los medicamentos y dispositivos médicos implantables.

4.2 Vías y Mecanismos por medio de los cuales una instalación de pruebas puede incorporarse al Programa.

4.2.1 El Director de la Instalación de Ensayo presenta solicitud escrita al Director del CECMED con el objetivo de que dicha instalación sea evaluada para certificación de su cumplimiento con los principios de las BPL.

Esta solicitud deberá acompañarse de la siguiente información:

- Nombre y localización (teléfono, fax) del laboratorio que solicita la acreditación de los ensayos y del Director de la instalación.
- Organigrama del Centro con identificación del personal clave y plano de la instalación de ensayos.
- Declaración de servicios contratados, institución, localización y personal responsable, si procede.
- Lista de los ensayos realizados y los que se encuentran en curso. En el caso de las reinspecciones, la lista sólo incluirá los realizados después de la última inspección.
- Tipos de Ensayos que se desea certificar.

4.2.2 Mediante solicitud de la Autoridad Reguladora:

- Si durante la evaluación de documentaciones no clínicas los especialistas actuantes detectaran estudios que no han sido realizados en instalaciones acreditadas, notificarán dicho incumplimiento al responsable del Programa de Verificación.
- Los especialistas antes mencionados comunicarán la situación al Subdirector de Autorizaciones Sanitarias, quien notificará a la Dirección del centro correspondiente la Inspección a la instalación, así como la Auditoría a los estudios enviados al CECMED.
- Los estudios involucrados no se incluyen como parte de la documentación hasta tanto no se compruebe la adhesión a los Principios de las BPL durante su ejecución.
- Esta inspección sólo alcanza la verificación del cumplimiento de las BPL en los estudios involucrados en el trámite regulador y no implica la certificación del laboratorio de ensayo.
- La Autoridad Reguladora puede realizar auditorías a estudios presentados como parte de la solicitud de Autorización de Inicio de Ensayo Clínico al 10% de los trámites presentados para Inscripción en el Registro.
- La Autoridad Reguladora también puede iniciar el trámite de inspección, como parte de la investigación de una reacción adversa durante la ejecución de los Ensayos Clínicos o la comercialización de productos.

4.3 De los inspectores

4.3.1 Los inspectores reconocidos por el CECMED y debidamente acreditados como tales, podrán acceder a las instalaciones de pruebas y a los datos relacionados a la inspección que posee un laboratorio (incluyendo Protocolos de Estudio, Informes Finales, especímenes, Procedimientos Normativos de Operación y todos los aspectos necesarios para establecer la trazabilidad de un proceso.

4.3.2 Si excepcionalmente se presentara la circunstancia de negativa a ser inspeccionados por parte del laboratorio de prueba, los inspectores se retirarán y comunicarán, mediante informe escrito, la situación a la Subdirección de Medicamentos y Diagnosticadores con copia al Director del CECMED, quien adoptará las medidas y sanciones previstas aplicables según las disposiciones legales vigentes.

4.3.3 Entre las medidas y sanciones aplicables se definen:

- Si la administración persiste en la negativa de acceder a la inspección, se descalificará la instalación de ensayo por el CECMED para enviar informes destinados a trámites

reguladores y pueden incluso retirarse los datos enviados, por dicha instalación, para trámites reguladores, que estén vinculados a ésta situación concreta.

- Se aplicarán las sanciones previstas en la legislación farmacéutica, en caso de detectarse violaciones con implicación legal durante la ejecución de la verificación.

4.4 Regulaciones y documentos que respaldan la preparación, conducción, conclusión de inspecciones y las auditorías de estudio

Las auditorías e inspecciones se fundamentan en:

- Los documentos citados en la Bibliografía.
- Los documentos sobre BPL adoptados de la Organización para el Desarrollo Económico Cooperado (OECD por sus siglas en inglés), Anexo I.
- Normativas aplicables a los diseños de Ensayos no clínicos elaboradas por la Autoridad Nacional Reguladora, la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés), la OECD y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

4.5 Seguimiento de las inspecciones a las instalaciones de pruebas y auditoría del estudio

- Cuando no se observe ninguna desviación que afecte el cumplimiento de las BPL se emitirá un certificado respaldado por una Resolución del CECMED, declarando que el laboratorio ha sido inspeccionado y se ha comprobado que funciona de conformidad con los principios de las BPL. La declaración debe incluir la fecha de la inspección y los estudios que cumplimentan estos principios.
- Las reinspecciones a los laboratorios de prueba que presentan conformidad con el cumplimiento de las BPL, se realizan de forma programada cada 3 años para ratificar la condición de laboratorio certificado.
- Las inspecciones que detectan desvíos menores del cumplimiento con las Buenas Prácticas de Laboratorio se reinspeccionan en un término no mayor de 6 meses.
- Cuando se observen desviaciones graves no se certificará el laboratorio.
- Las instalaciones de prueba que como resultado de la Inspección de verificación no resulten certificadas, serán excluidas de la lista de laboratorios y deberán reiniciar el proceso mediante solicitud acorde al acápite 4.2.1.
- Pueden producirse inspecciones y auditorías no programadas como consecuencia de alguna solicitud de trámite al CECMED o como parte de la investigación de reacciones adversas.

4.6 Solución de discrepancias y apelaciones

- Las discrepancias se solucionarán de acuerdo con las disposiciones emitidas por el CECMED al efecto.
- El solicitante u otro sujeto inconforme con alguna decisión final resultante, podrá interponer Recurso de Apelación ante el Ministro de Salud Pública en el término que se disponga en la norma que dicte esa instancia al efecto.

5 BIBLIOGRAFÍA

- 5.1. CECMED "Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental" Resolución 39 del año 2004.
- 5.2. Directiva 2004/9/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de fecha 11 de febrero de 2004 relativa a la

- inspección y verificación de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) L 50/28. 20.2.2004.
- 5.3. Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de fecha 11 de febrero de 2004 sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas (versión codificada).
 - 5.4. MINSAP. Resolución Ministerial No. 120 de fecha 12 de agosto de 1994 donde se establecen las funciones y atribuciones del CECMED.
 - 5.5. Norma Cubana NC ISO 19011: 2012(Publicada por la ISO en 2011) Directrices para la Auditoría de los Sistemas de Gestión (ISO 19011: 2011, IDT).
 - 5.6. OECD "The Application of the Principles of GLP to *in vitro* Studies" Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring No. 14 ENV/JM/MONO (2004)26.

ANEXO I

DOCUMENTOS DE LA OECD ADOPTADOS EN CUBA Y DE OBLIGATORIO CUMPLIMIENTO RELACIONADOS CON LA APLICACIÓN DE LAS BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO NO CLÍNICO Y LA INSPECCION DE VERIFICACIÓN

1. OECD (1995) "Guidance for preparation of GLP inspection reports" Environment Monograph No. 115, OECD/GD(95)114.
2. OECD (1995) "Lineamientos revisados para llevar a cabo la inspección del laboratorio y la auditoría de los estudios" Monografía Medioambiental No. 111.
3. OECD (1995) "The application of the Principles of GLP to computerized systems. Environment Monograph No. 116, OECD/GD(95)115.
4. OECD (1999) "The application of the GLP principles to field studies". ENV/JM/MONO (99)22. GLP Consensus Document.
5. OECD (1999) "The application of the GLP principles to short-term studies" ENV/JM/MONO (99)23. GLP Consensus Document.
6. OECD (1999) "The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Applications of the Principles of GLP Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 11.
7. OECD (2000) "Requesting and carrying out inspections and study audits in another country" Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 12, ENV/JM/MONO(2000)3.
8. OECD (2002) "The Application of the OECD Principles of GLP to the Organization and Management of Multi-Site Studies" Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 13, ENV/JM/MONO(2002)9.
9. OECD (2004) "The Application of the Principles of GLP to *in vitro* Studies" Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring No. 14, ENV/JM/MONO(2004)26.
10. OECD (2007) "Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP" ENV/JM/MONO (2007)10.
11. OECD "The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP studies" ENV/JM/MONO(99)24 14-Sep-1999.
12. OECD. (1995) Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits. Series Guidance for GLP Monitoring Authorities OECD/GD (95)67.
13. OECD. (1998) OECD Principles of Good Laboratory Practice. Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring No. 1, ENV/MC/CHEM (98)17.
14. OECD. (1999) "Compliance of Laboratory suppliers with GLP Principles" OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 5, GLP Consensus Document.
15. OECD. (1999) Quality Assurance and GLP. OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 4 (Revised) ENV/JM/MONO (99)20 GLP Consensus Document.
16. OECD. (1999) The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP Studies. OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring Number 8, GLP Consensus Document.

La edición de este número estuvo a cargo de un grupo de trabajo constituido por:

Lic. Digna Elena Fernández Cerdido

Dra. C. Celeste Sánchez González

M.C. Francisco Debesa García

M.C. Martha Barquín Pérez