

AMBITO REGULADOR

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

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmecmed.sld.cu

26/12/2012 AÑO XII

NÚMERO: 00-179
ISSN 1684-1832

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

Resolución No. 218/2012. Regulación No.63/2012. Requerimientos para la Autorización del Uso Compasivo de Productos en Investigación.

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

RESOLUCIÓN No. 218/ 2012

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 autorizaron fusionar 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. 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. 38 del Director del CECMED, del 4 de Octubre del 2000, se aprobó la Regulación No. 27/2000 "Requerimientos para ensayos clínicos fases I y II con productos en investigación destinados al tratamiento de cáncer y SIDA".

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 128 del Director del CECMED, del 20 de Noviembre del 2008, se aprobó la Regulación No. 21/2008 para la actualización de los "Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos".

POR CUANTO: El desarrollo de la industria bio-farmacéutica y el incremento en la incidencia de pacientes portadores de cáncer, SIDA y otras enfermedades serias o con compromiso inmediato para la vida, sin alternativas terapéuticas satisfactorias, exigen el perfeccionamiento de la estrategia, planificación y diseño de las investigaciones biomédicas que faciliten acceso a productos en investigación que muestren actividad prometedora como opción de tratamiento en pacientes

que pueden beneficiarse con estas terapias previo a su Registro Sanitario.

POR TANTO: En uso de las facultades que me están conferidas:

RESUELVO:

PRIMERO: Poner en vigor la Regulación No. 63/2012 "Requerimientos para la Autorización del Uso Compasivo de Productos en Investigación, la que se anexa a la presente Resolución y forma parte integrante de la misma.

SEGUNDO: El CECMED queda encargado del cumplimiento de lo dispuesto en la presente regulación y al propio tiempo facultado para dictar las instrucciones y disposiciones complementarias necesarias para ello, así como para aprobar su periódica actualización en correspondencia con los avances y el desarrollo científico y de la reglamentación sanitaria nacional e internacional.

TERCERO: La presente Resolución entrara en vigor a partir de la fecha de su aprobación y firma por la autoridad facultada.

COMUNÍQUESE a, los promotores y profesionales que participan en la planificación y ejecución de los ensayos clínicos.

ARCHÍVESE, 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 Ciudad de la Habana a los 21 días del mes de diciembre del año 2012.

"Año 54 de la Revolución"

Dr. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ
Director General

1.GENERALIDADES	1
2.DEFINICIONES	2
3.CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LAS SOLICITUDES DEL USO COMPASIVO DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN	3
4. SITUACIONES EN LAS QUE SE APLICA EL USO COMPASIVO DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN	3
5.SITUACIONES EN LAS QUE NO SE APLICA EL USO COMPASIVO DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN	3
6.DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR PARA LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DEL USO CLÍNICO EXPANDIDO	3
7.INFORMACIÓN A PRESENTAR PARA LA AUTORIZACIÓN DEL USO CLÍNICO EXPANDIDO. FORMATO Y CONTENIDO	4
8.REQUERIMIENTOS PARA OTORGAR LA AUTORIZACIÓN DEL USO CLÍNICO EXPANDIDO	4
9.REQUERIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO COMPASIVO EN PACIENTES INDIVIDUALIZADOS	5
10.BIBLIOGRAFÍA	5
11.ANEXOS	7

1. Generalidades.

1.1. La incidencia creciente y alarmante de cáncer, SIDA u otras enfermedades crónicas serias o que ponen en peligro la vida, ubicadas en las primeras causas de mortalidad, y que afrontan entre otros factores limitaciones en la disponibilidad de un tratamiento eficaz, constituyen un problema de salud que demanda acciones que permitan ofrecer de manera oportuna una alternativa potencial de tratamiento a los pacientes portadores, a través del acceso a nuevas tecnologías y productos en investigación (PI).

1.2. Los productos en fase de investigación clínica, según lo establecen en las regulaciones nacionales vigentes, son destinados para un uso exclusivo en los ensayos clínicos autorizados por la Autoridad Reguladora de Medicamentos. Estos estudios tienen el inconveniente de tardar varios años en finalizar y lograr con sus resultados la autorización de comercialización del producto, que se traduce en demasiado de espera por los pacientes que por determinadas causas no pueden participar en los ensayos clínicos autorizados.

1.3. El tratamiento compasivo es un método flexible que consiste en la utilización excepcional de PI, fuera de un ensayo clínico, en pacientes aislados con enfermedades serias o con compromiso inmediato para la vida, cuando se considera indispensable como opción de tratamiento de condiciones que no tienen alternativa terapéutica disponible.

1.4. Con este principio, en la actualidad el uso compasivo de PI y de medicamentos en indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas para la comercialización, al margen de un ensayo clínico, transita desde el uso excepcional en pacientes aislados bajo la responsabilidad absoluta del facultativo hacia el desarrollo por promotores e investigadores de protocolos con diseños abiertos concebidos para tratamiento de un número determinado de pacientes.

1.5. El desarrollo de la industria bio-farmacéutica en Cuba e incremento en las demandas de tratamiento de los pacientes

portadores de este tipo de enfermedades, exigen el reordenamiento y perfeccionamiento de la estrategia, planificación y diseño de las investigaciones biomédicas, en sus diferentes etapas de desarrollo, en aras de demostrar seguridad y eficacia de los PI y adema brindar una opción de tratamiento a pacientes portadores de enfermedades serias o con compromiso inmediato para la vida que pueden beneficiarse con estas terapias previo a su Registro Sanitario (RS).

1.6. El uso compasivo facilitaría el acceso a PI, incluidos los productos biológicos, de producción nacional y para uso en Cuba, que aun no cuentan con el RS por encontrarse en alguna de las etapas de la investigación clínica o por tratarse de productos novedosos no registrados en el país. De esta forma los pacientes podrían recibir un PI, primeramente si participan en un ensayo clínico o a través de las condiciones de un uso compasivo del PI.

1.7. Esta variante permitiría el uso de PI en los pacientes portadores de enfermedades serias o que comprometen la vida de estos y para las cuales no existen alternativas terapéuticas y que existan evidencias que sugieran que el tratamiento puede ser efectivo por lo que pudiera representar un beneficio, pero por sus condiciones (psico-sociales, de enfermedad, epidemiológicas, u otras) no reúnen los criterios para ser incluidos en un ensayo clínico. En paralelo al proceso de autorización de comercialización del producto, se planificaría el mecanismo que permite acceso temprano de PI que muestren actividad prometedora.

1.8. El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), según el objeto dispuesto en la resolución 153/2011 del MINSAP, a los efectos de garantizar la seguridad, protección, derechos y beneficios de los sujetos que intervienen en las investigaciones clínicas, es el encargado de evaluar y autorizar la realización de las investigaciones biomédicas en seres humanos con productos y procedimientos para la salud en Cuba.

1.9. Esta regulación tiene como objetivo establecer los requerimientos para autorizar el uso clínico expandido y el tratamiento compasivo en pacientes individuales con un PI, incluyendo aspectos sobre formato, contenido, documentación, situaciones en la que aplica y en las que no, y otras consideraciones al respecto.

1.10. Desde el punto de vista metodológico, el uso clínico expandido, concebido para ofrecer tratamiento con PI a grupos de pacientes, no reemplaza los propósitos de investigación del ensayo clínico (evaluación de eficacia y seguridad de un producto), ni constituye información de respaldo de la solicitud de RS de un medicamento, aunque permitan coleccionar datos complementarios de aval de seguridad del producto.

1.11. El alcance de esta regulación incluye a los promotores e investigadores clínicos que participan en las diferentes etapas de la estrategia de evaluación clínica de PI, en la planificación, ejecución y reporte de los ensayos clínicos.

2 Definiciones.

2.1. **Alternativas terapéuticas satisfactorias:** Tratamientos que logran respuesta satisfactoria en pacientes portadores de enfermedades que no tienen otra opción terapéutica, pacientes no respondedores al tratamiento habitual, pacientes con recaídas

a los tratamientos disponibles, o pacientes en los que los tratamientos disponibles están contraindicados o son inadecuados.

2.2. Comité de Ética en la Investigación Clínica. (CEIC): Una organización independiente (un consejo de revisión o un comité institucional, regional, nacional o supranacional), integrada por profesionales médicos/científicos y miembros no médicos/no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio y proporcionar una garantía pública de esa protección, a través, entre otras cosas, de la revisión y aprobación/opinión favorable del protocolo del estudio, la capacidad del (los) investigador(es) y lo adecuado de las instalaciones, métodos y material que se usarán al obtener y documentar el consentimiento de informado de los sujetos del estudio. El estado legal, la composición, función, los requerimientos regulatorios y de operación de los Comités de Ética Independientes pueden diferir entre los países, pero deben permitir que el Comité de Ética Independiente actúe de acuerdo con las BPC.

2.3. Consentimiento Informado (CI): Proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su disposición a participar en un ensayo determinado, después de haber sido informado y haber comprendido, todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión del sujeto. El consentimiento estará documentado por medio de un formulario de consentimiento escrito firmado y fechado.

2.4. Ensayo Clínico: Cualquier investigación en seres humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto en investigación, y/o a estudiar los parámetros farmacocinéticos de un producto en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

2.5. Ensayo Clínico Fase I: Estudios que incluyen la administración inicial de una nueva droga en investigación a los seres humanos. Se identifican plenamente como estudios de farmacología humana, aunque pueden ser realizados en otros momentos de la secuencia de investigación clínica del producto. Entre los aspectos que se involucran en el desarrollo de estos estudios se encuentran: estimación de la seguridad y tolerabilidad; determinación de parámetros farmacocinéticos; valoración de parámetros farmacodinámicos (efectos farmacológicos) y tempranas evidencias de actividad terapéutica. Pueden ser llevados a cabo en voluntarios sanos o pacientes.

2.6. Ensayo Clínico Fase II: Son estudios en los que su objetivo primario es explorar el efecto terapéutico del producto en investigación en los pacientes. Tienen diseños muy variados que generalmente son aleatorizados y controlados. Objetivos importantes lo constituyen la determinación de las dosis y régimen posológico para la Fase III y la evaluación de la eficacia y seguridad para una indicación terapéutica específica. Se incorporan en esta fase los estudios para evaluar el uso de medicación concomitante, efecto en poblaciones especiales y otros. Se llevan a cabo en pacientes con criterios de selección bien definidos y bajo un estricto monitoreo.

2.7. Ensayo Clínico Fase III: Son estudios en los que su objetivo principal es confirmar la eficacia terapéutica del producto en investigación en pacientes. Son diseñados para confirmar las evidencias de seguridad y eficacia acumuladas en la Fase II, para la indicación propuesta y la población receptora. Se trata de estudios bien controlados con la intención de proveer la información adecuada para obtener la autorización para la comercialización. Estos ensayos pueden utilizarse para evaluar relación dosis respuesta, explorar el uso del producto en extensas poblaciones, en diferentes estadios de la enfermedad, o en combinación con otras drogas, así como para la administración por largos períodos, entre otros.

2.8. Enfermedad rara: Una enfermedad es considerada rara o de baja prevalencia cuando la padecen entre 6 y 10 personas por cada 10 000 habitantes.

2.9. Enfermedad seria: Enfermedad crónica seriamente debilitante, con un efecto importante en el funcionamiento o en otros aspectos de la calidad de vida del individuo, con impacto de morbilidad (generalmente irreversible). Ej: Infarto del miocardio (IMA), Esquizofrenia, Artritis reumatoide, Depresión Crónica, Alzheimer, Esclerosis Amiotrófica Lateral, Narcolepsia (ELA), Mucositis radiogénas, entre otras.

2.10. Enfermedad con compromiso inmediato para la vida: Enfermedad en la cual hay probabilidad razonable de que ocurra la muerte del individuo en meses, o en la cual es probable una muerte prematura en ausencia de tratamiento oportuno. Ej: cáncer, SIDA, enfermedades autoinmune, entre otras.

2.11. Manual del Investigador (MI): Recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación que son relevantes para el mismo en los seres humanos.

2.12. Producto en Investigación o estudio (PI): Forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo utilizada como referencia en un ensayo clínico. Puede ser un producto registrado, cuando es usado o presentado (formulado o envasado) de una forma diferente a la autorizada, o cuando es usado para una indicación no aprobada, o cuando es utilizado para obtener información adicional de un uso establecido.

2.13. Uso Clínico Expandido (UCE): Utilización de productos en investigación en el tratamiento de grupos de pacientes, que no reúnen criterios para entrar en un ensayo clínico y son portadores de enfermedades serias o con compromiso inmediato para la vida, para las cuales no existen alternativas terapéuticas satisfactorias.

2.14. Tratamiento compasivo a pacientes individuales: Utilización excepcional de productos en fase de investigación clínica, al margen de un ensayo clínico, en el tratamiento de pacientes aislados con enfermedades serias y con compromiso para la vida, que no tiene opciones alternativas de tratamiento satisfactorias, cuando el facultativo, lo considera indispensable.

3. Consideraciones generales sobre las solicitudes del Uso Compasivo del Producto en Investigación.

3.1 Se consideran 2 tipos de uso compasivo: tratamiento compasivo en pacientes individuales y el uso clínico expandido (UCE) cuando se extiende el tratamiento compasivo a grupos de pacientes.

3.2 El UCE se planifica, una vez que se conoce más sobre la seguridad y posible eficacia de un medicamento a partir de los ensayos clínicos en curso o que ya se han realizado, de modo que considere y garantice el tratamiento compasivo de grupos de pacientes que no tienen posibilidad de participar en los ensayos clínicos.

3.3 La solicitud de autorización de uso clínico expandido será presentada en el CECMED por el promotor con aval de aprobación de las comisiones médicas pertinentes a las enfermedades abordadas.

3.4 El UCE se concibe para ofrecer tratamiento a los pacientes y coleccionar datos del PI que podrán ser útiles como aval complementario de seguridad en la solicitud de RS. Desde el punto de vista metodológico, los resultados de estos programas, no serán considerados como aval de eficacia del PI.

3.5 El CECMED considerará excepcionalmente, el uso del PI en condiciones que no cumplan con los requerimientos para iniciar el UCE (ver acápite 6, 7 y 8), lo que será analizado caso a caso siempre que se trate de enfermedades con compromiso inmediato para la vida y en número muy reducido de pacientes.

3.6 El CECMED dispondrá de 60 días naturales para la evaluación de la documentación presentada y dictaminar sobre su aprobación o rechazo. Si el solicitante no recibiera la respuesta del CECMED en este periodo, se asumirá la autorización del cambio por su parte.

3.7 Para el caso en que el CECMED no esté conforme con la propuesta, se informará el rechazo al solicitante (en el plazo de 60 días), incluyendo las razones de no conformidad relacionadas con la solicitud.

3.8 El programa debe cumplir con una política de divulgación oficial una vez sea autorizado por el CECMED.

3.9 Durante la conducción del UCE se cumplirán las normativas éticas y BPC vigentes

3.10 La inclusión de los pacientes culminará una vez se apruebe el Registro Sanitario del producto.

3.11 Los resultados del UCE se presentarán al CECMED en la solicitud de Renovación del RS del producto, como parte de la información de seguridad en conjunto con los Informes Periódicos de Seguridad y resultados de otros estudios de vigilancia activa post-comercialización.

3.12 En el caso del tratamiento compasivo en pacientes individuales:

a) El CECMED no es responsable de la autorización de uso compasivo caso a caso.

b) Las solicitudes de autorización de tratamiento compasivo al paciente serán presentadas por el médico asistente al CEIC de la institución.

c) Aplica siempre y cuando no se haya emitido autorización de uso expandido para el PI involucrado en la solicitud o de algún otro PI para la misma condición o enfermedad que padece el paciente y tomando en cuenta los requerimientos referidos en acápite 9 de este documento.

d) El CEIC debe garantizar dictamen de evaluación en un plazo que no exceda las 24 horas siguientes a la solicitud.

4. Situaciones en las que se aplica el Uso Compasivo del Producto en Investigación.

4.1. Pacientes que no reúnen los criterios para ser incluidos en los ensayos clínicos en curso, ej.: Estadios avanzados de la enfermedad diferentes a los que se encuentran en estudio, esquemas de tratamientos diferentes pero con dosis total avalada.

4.2. Pacientes en los que está contraindicado, el tratamiento correspondiente al control activo del ensayo clínico controlado en curso.

4.3. Pacientes con difícil acceso para la participación en los ensayos clínicos en curso (ej: ubicación geográfica, limitaciones físicas, entre otras).

4.4. Conclusión del reclutamiento de los ensayos clínicos autorizados.

4.5. En caso de enfermedades raras cuya baja incidencia limita la realización de los ensayos clínicos, en las cuales el uso del producto puede representar la única opción terapéutica satisfactoria.

5. Situaciones en las que no se aplica el Uso compasivo del Producto en Investigación.

5.1. Cuando se trate de un producto registrado, en la que se este proponiendo condiciones de uso y población (dosis, vía de administración, indicaciones, etc.) diferentes a las autorizadas para su comercialización que no tiene resultados satisfactorios (seguridad y efecto) en los ensayos clínicos autorizados en las nuevas condiciones.

5.2. Para el caso de combinaciones de terapéuticas que no hayan concluido al menos la Fase I de la combinación propuesta para el acceso clínico ampliado (ya sean 2 nuevos PI o un nuevo PI con un producto conocido -de más de 5 años en el mercado-).

5.3. Fase de seguimiento de los ensayos clínicos autorizados.

5.4. El uso del PI con escasas evidencias de seguridad y eficacia (estudios de Fase I en humanos en dosis y esquema similar a las propuestas, y/o en base en datos preclínicos o en sus mecanismos de acción) no concluyentes o confirmatorias.

6. Documentación a presentar para la Solicitud de Autorización del Uso Clínico Expandido.

6.1. Modelo de solicitud del trámite (Anexo 1).

6.2. Información a presentar para la autorización del UCE con sus anexos (ver acápite 7).

6.3. Evaluación de riesgo sanitario del PI, tomando en consideración el algoritmo para evaluación de riesgo que se propone en el Anexo No. 7 de la regulación 21/08 Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos.

6.4. Dictamen de aprobación del CEIC (Identificación, decisión y razones de decisión, firma y función de los miembros, hacer referencia al servicio de localización en la Institución, profesionales involucrados, versión y fecha del programa).

6.5. Pago de la cuota (en caso que sea requerida).

7. Información a presentar para la autorización del Uso Clínico Expandido. Formato y contenido.

La información deberá presentarse por productos. Debe incluir:

7.1. Resumen con la justificación y el propósito del Programa, el balance beneficio /riesgo del PI, instituciones participantes y características generales del diseño.

7.2. Información Administrativa del PI y Programa.

7.2.1 Del UCE: Título, fecha de elaboración, versión, código (si procede), indicación, instituciones participantes, duración, identificación del promotor, persona de contacto con el promotor, investigadores (coordinador, investigador principal, monitor).

7.2.2 Del producto en investigación: Nombre o código del producto, estatus regulatorio (fases del ensayo clínico concluidas, RS, antecedentes de uso compasivo, estudios en curso), fortaleza, forma farmacéutica, dosis a utilizar.

7.2.3 De los estudios clínicos realizados: Relación de los estudios realizados y los que se encuentran en curso (Anexar tabla con resumen de los resultados incluyendo, inicio y terminación, fase, número de incluidos, enfermedad y características de la población, tratamiento por indicación, resultados objetivos y subjetivos y evaluación de seguridad).

7.2.4 Declaración de confidencialidad: Incluir en la documentación del UCE una declaración con respecto a la confidencialidad del mismo.

7.3. Resumen de información química, farmacéutica y biológica, sobre el proceso de fabricación y controles, que aseguren la identificación, calidad, pureza y fortaleza del producto en investigación.

7.4. Resumen de la información farmacológica que permita establecer la eficacia experimental del producto y los posibles mecanismos de acción farmacodinámica. Es deseable la identificación de indicadores subrogados de eficacia.

7.5. Información general:

7.5.1 Enfermedad en estudio. Características, epidemiología y datos médicos objetivos cuantificables de la enfermedad que se propone incluir en el programa,

7.5.2 Racionalidad del uso del Producto en la indicación. Discusión o análisis de las opciones terapéuticas disponibles para ese escenario, fundamentación de la superioridad o mejor funcionamiento del PI que las opciones terapéuticas disponibles. Información clínica de eficacia y seguridad del PI en el esquema de tratamiento que se propone aplicar.

7.6. Criterios de selección. Tener en consideración la seriedad de la enfermedad y estadio en el paciente, criterio de compromiso para la vida, ausencia de opciones terapéuticas, los tratamientos recibidos sin éxito y antecedentes con otros tratamientos con otros productos en investigación, no cumplimiento de los criterios para entrar en o ensayo clínico en curso con el PI y cumplimiento con criterios médicos definidos para el uso compasivo. Valorar las características farmacodinámicas demostradas del producto a nivel experimental”, en relación a las particularidades del paciente

7.7. Tratamiento. Esquema, dosis, duración y método de administración del tratamiento.

7.8. Evaluaciones durante el tratamiento. Descripción de los procedimientos clínicos, de laboratorio u otro, a realizar en el paciente para evaluar efecto y disminuir los riesgos del PI. Duración del periodo de seguimiento.

7.9. Evaluación de los eventos adversos.

7.10. Bibliografía.

7.11. Anexos.

7.11.1 Manual del investigador actualizado.

7.11.2 Método para la inclusión de pacientes.

7.11.3 Modelo de Consentimiento Informado (información suficiente que garantice que los pacientes conozcan los posibles riesgos relacionados con el medicamento, participación en un UCE, así como la utilidad de los datos en el programa de farmacovigilancia del producto).

7.11.4 Cuaderno de recogida de datos (CRD), incluyendo registro de eventos adversos.

7.11.5 Resumen de la experiencia de los investigadores clínicos responsables.

8. Requerimientos para otorgar la autorización del Uso Clínico Expandido.

La autorización de Uso Clínico Expandido será otorgada siempre y cuando se cumplan los siguientes requerimientos:

8.1 El PI que se propone para el UCE, deberá mostrar evidencias suficientes de su seguridad y eficacia, derivadas de las investigaciones ya realizadas y que sustentan la incorporación del producto al UCE, que dependerá en gran medida del número de pacientes involucrados (no >100) y la seriedad de la condición o enfermedad. Para esto debe incluirse resultados parciales o finales los ensayos clínicos controlados (Fase II o III) en ejecución o finalizados. Preferiblemente debe estar en fase de solicitud de Registro para su comercialización.

8.2 El UCE no debe interferir con el programa de ejecución o realización de ensayos clínicos que se desarrollan con PI. Es necesario garantizar que el programa no comprometerá el reclutamiento de pacientes a los ensayos clínicos en curso, necesarios para demostrar la seguridad y eficacia del PI. Los pacientes siempre deben ser considerados para su inclusión en ensayos clínicos antes de ofrecerles la posibilidad de participar en el uso clínico extendido.

8.3 Brindar a la autoridad reguladora, suficiente información para determinar si el paciente que recibirá el tratamiento con el PI, sufre de enfermedades excepcionalmente graves (enfermedad seria y/o con compromiso inmediato para la vida), y no existen alternativas terapéuticas (diagnóstico) satisfactorias.

8.4 Proporcionar la información esencial relacionada a la evaluación del balance beneficio/ riesgo del PI (el potencial de beneficio a los pacientes siempre debe justificar el riesgo del uso del tratamiento), que constituirá la base razonable para concluir

que el producto puede iniciar el programa y no expondría a los pacientes a un riesgo irracional.

8.5 El promotor debe brindar suficiente evidencia de que el producto es seguro a la dosis y duración del esquema de tratamiento propuesto para el UCE.

9. Requerimientos para el tratamiento compasivo en pacientes individualizados.

9.1. Para que un PI sea tributario de uso compasivo en un paciente, la institución deberá cumplir con los siguientes requerimientos:

9.1.1 Solicitud por profesional altamente calificado, preferiblemente con experiencia, conocimientos o entrenamiento adecuado en el manejo del PI.

9.1.2 Conformidad del promotor de la racionalidad del uso del PI y garantía del tratamiento, atendiendo al diagnóstico de la enfermedad, características del paciente y los estudios realizados con el PI.

9.1.3 Aprobación expedita (24 horas) y seguimiento por el CEIC para proteger los derechos, seguridad y bienestar del sujeto, documentados.

9.1.4 Información necesaria para evaluación por el CEIC: información del diagnóstico, evolución, procedimientos y tratamientos recibidos del paciente (resumen de Historia Clínica), motivo de la solicitud y de no inclusión en ensayos clínicos autorizados e información actualizada de seguridad y eficacia del PI (evaluación riesgo beneficio), esquema de tratamiento propuesto, consentimiento informado, eventos adversos, u otra información que el comité considere pertinente según sus procedimientos de trabajo y peculiaridades de los casos.

9.1.5 Obtención del consentimiento previo del sujeto como establecen las normativas éticas y Buenas Prácticas Clínicas vigentes. En situaciones de emergencia, Cuando no es posible obtener el consentimiento previo del sujeto o su representante legal no está disponible, la inclusión del sujeto debe cumplir con la opinión favorable/aprobación del CEIC, El sujeto o el representante legal deben ser informados acerca del tratamiento con el PI en condiciones de UCE lo mas pronto posible y se les debe pedir el consentimiento para continuar u otro consentimiento apropiado.

9.1.6 Garantizar el control adecuado del PI, asistencia médica y seguimiento adecuado de los pacientes, notificación de eventos adversos graves e inesperados, descripción detallada en las historias clínicas de todos los eventos relacionados con el PI (Justificación y discusión de la racionalidad para el tratamiento compasivo del PI, consultas con el CEIC, proceso de consentimiento informado, indicación, administración e interrupción del tratamiento, evolución, eventos adversos, evaluación de complementarios).

10. Bibliografía.

1. Keystone national policy dialogue on expanded access to promising therapeutic drugs for HIV infection and AIDS, with implications for other life-threatening diseases: final report. Keystone, Colo.: Keystone Center, 1993.

2. Beltangady M. Expanded access for HIV treatments: the VIDEX (did) experience and future plans. *Biometric Bull* 1993; 10:7.

3. Seidman A, Hudis C, Pierri MC, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J. Clin Oncol* 2002; 20:1215–21.

4. Garber K. Synthetic lethality: killing cancer with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94: 1666–8.

5. Baldwin J. Demand grows for early access to promising cancer drugs. *J Natl Cancer Inst* 2002;94: 1668–70.

6. Jean Geneve. Demand Grows for Early Access to Promising Cancer Drugs. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 95, No. 6, March 19, 2003.

7. Susan Okie, M.D. Access before Approval — A Right to Take Experimental Drugs?. *Perspective. N Engl J Med.* 355;437-440;5 August 3, 2006 www.nejm.org

8. Federal Register / Vol. 74, No. 155 / Thursday, August 13, 2009 / Rules and Regulations.

9. <http://mariacristina.cortesi.blogspot.com>. Medicamentos para Uso Compasivo. Acceso a medicamentos de investigación, FDA, jueves 7 de octubre de 2010.

10. EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicines for Human Use. Guideline on Compassionate use of Medicinal Products, pursuant to article 83 of regulation (EC) No726/2004. London, 19 July 2007.

11. Joel B. Finkelstein. FDA Clarifies Rules for Getting Experimental Drugs. *News JNCI Vol. 99, Issue 8 | 584- 589* April 18, 2007

12. Health Canada Guidance. Document for Industry and Practitioners. Special Access Programme for Drugs. January 14, 2008.

13. THE HUMAN RESEARCH PROTECTION PROGRAM. UCSF Guidance on Research Topics and Issues. Emergency Use and Compassionate Use of Experimental Drugs and Devices, August 2008.

14. Faster to Market in Europe Different Routes Explained for Early Access to the Market for Human Medicines. *Life Sciences Legal Update.htm*. June 12, 2008.

15. Mussa Rahbari & Nuh N Rahbari. Compassionate use of medicinal products in Europe: current status and perspectives *Bulletin of the World Health Organization* 2011;89:163-163.

16. Compassionate Use in Europe: A Patchy Framework for Early Market Entry. Jones Day Publications. August 2010.

17. Explanatory notes for the reporting form to be completed to notify a compassionate use programme pursuant to Section 3 (2) Ordinance on Medicinal Products for Compassionate Use (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung, AMHV).Version 2 of 20 January 2011.

ANEXO No.1



Calle 17 No. 20005 entre 200 y 202, Reparto Siboney, Playa, La Habana. CUBA. C.P. 11600, A.P.16065. Telef: (537) 2718645, 2718767, 2718622, 2718823. Fax: 2714023 E-mail: cecmed@cecmed.sld.cu Web: www.cecmed.sld.cu

SOLICITUD DE AUTORIZACION DE PROGRAMA DE USO EXPANDIDO DE PRODUCTOS EN INVESTIGACION (PUCE)

PARA EL USO EXCLUSIVO DEL CECMED

No. Entrada _____	Evaluación _____
Fecha Entrada _____	Dictamen _____
Fecha Eval. Recepción _____	Decisión _____
Firma Evaluador _____	Eval. Integral _____

Nombre y Carácter del Solicitante _____
 Institución Solicitante _____
 Dirección _____
 Teléfonos _____ Fax _____ Correo Elect _____
 Nombre y Dirección de la Persona de Contacto para el Trámite _____
 Teléfonos _____ Fax _____ Correo Elect _____

SOLICITA AUTORIZACION DE PROGRAMA DE USO EXPANDIDO DE PRODUCTOS EN INVESTIGACION:
 Producto _____ Fortaleza _____ Forma Farmacéutica _____
 Nombre Genérico _____ Vía de Administración _____ Clasif. ATC _____
 Plazo de validez propuesto _____ Condiciones de almacenamiento _____ Lotes _____
 Nuevo Producto: Categoría _____ Fase : II III Otra _____
 Producto registrado Reg. No. _____ Vigente hasta _____

ACERCA DEL PROGRAMA
 Título de la Propuesta _____
 Indicaciones Propuestas _____
 Extensión del Programa: Localizado _____ Nombre y Cargo del Investigador Responsable _____
 Institución a que pertenece _____
 Multicéntrico: Provincial _____ Provincia _____ No. Instituciones _____
 Nacional _____ Provincias _____ No. Instituciones _____
 Nombre y Cargo del Investigador Responsable _____
 Institución a que pertenece _____

ADJUNTOS:

• Dictamen de aprobación del CER/CEIC	SI	NO
• Información del PUEM conforme lo establecido en el Capítulo 7 de la Regulación que lo establece	SI	NO
• Anexos	SI	NO

El solicitante de la Autorización del Programa de Uso Expandido de Medicamentos No Autorizados **DECLARA** que la información anteriormente descrita es verídica y coincide exactamente con la documentación que se adjunta.

Firma del Solicitante

Comité Editorial

Presidente

Dr.C. Rafael B. Pérez Cristiá

Editor Ejecutivo

M.C. Lic. Lisette Pérez Ojeda

Miembros

M.C. Yaquelin Rodríguez Valdés
Dra.C. Celeste A. Sánchez González
Dra C. Diadelys Rémirez Figueredo
Dra. Santa Deybis Orta Hernández
Dra. Loida Oruña Sánchez

Consejo de Redacción

Presidente:

M.C. Ing. Aymé Suárez Torra

Miembros:

Lic. Herminia Díaz Terry
Lic. Eloína Amada Pérez Estrada
M.C. Ing. Carmen Portuondo Sánchez

Tel: (537) 2718645, 2718767

Fax: (537) 2714023

E-mail: cecmed@cecmed.sld.cu