

10 años CECMED

Servicio Informativo del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Año 10 Número 51 enero-junio 2005

ISSN 1684-1867

EDITORIAL 2

CIENCIA 3

Caracterización de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba en su Desempeño en el Control de Calidad de Medicamentos.

REGLAMENTACIÓN 10

Regulaciones emitidas por el CECMED
Resumen del año 2004

ENSAYOS CLÍNICOS 11

Balance del 2004

REGISTRO 15

Resumen del año 2004

ACTUALIDADES 15

EE.UU - Científicos prueban una aspirina
Ultrapotenciada para prevenir el cáncer de
COLON

REINO UNIDO - Expertos de la FDA hallaron
deficiencias en la fabricación de vacunas antigripales de
Chiron hace mas de un año.



Comité Editorial

Presidente

Dr. Jesús Saiz Sánchez

Editora

Lic. Herminia Díaz Terry

Miembros

DrC. Celeste Sánchez González

Dra. Santa D. Orta Hernández

Lic. Raúl Yáñez Vega

Diseño

Silvia Sentmanat Pina

Imprime y distribuye

Subdirección de Gestión y Estrategia

Tel: (537) 2718645, 2718767

Fax: (537) 2714023

E-mail: cecmec@cecmec.sld.cu

<http://www.sld.cu/servicios/medicamentos/cecmec/publicaciones/infocecmec>

El año transcurrido estuvo matizado de importantes resultados para la vida de la institución, por su trascendencia nos referiremos a dos de estos: En primer lugar la celebración de la 1ra Conferencia Nacional de Reglamentación Farmacéutica y el 1er Taller de Regulación Sanitaria de Diagnosticadores, eventos que permitieron realizar una valoración del estado del arte internacional y nacional de la actividad, de las características de su implementación y de demandas identificadas para su puesta en práctica en función de las necesidades del país.

Estos eventos, que contaron con la participación de los regulados, propiciaron sin lugar a dudas también la promoción de la transparencia y la comunicación en el accionar del CECMED, la definición de roles y la mutua retroalimentación entre la autoridad y las instituciones a las cuáles debemos ofrecer nuestros servicios.

Como segundo citamos la evaluación realizada a finales del pasado de los resultados de los cambios realizados en la estructura del centro en el año 2000, ejecutados en función de las demandas que en ese momento requería el desarrollo de vacunas y de la propia industria biotecnológica en Cuba. Sus resultados fueron catalogados de buenos, lo que permitió dar respuesta a esas necesidades, siendo muestra de ello las satisfactorias evaluaciones que hemos recibido en diferentes inspecciones, destacándose las realizadas por la OMS.

La OMS, además, nos recomendó con acertada visión de futuro, que una vez alcanzados estos resultados debíamos estudiar un nuevo ajuste de la estructura en función de las seis funciones básicas de una Autoridad Reguladora de Medicamentos en aras de estar a la altura de los nuevos retos internacionales de funcionalidad, uniformidad, integración y competencia de la actividad reguladora con los diferentes productos, lo cual se corresponde también con las experiencias y demandas identificadas por el centro en su enfoque de trabajo a la gestión por procesos y al diseño de los flujos de información de éstos.

El presente año debe traer consigo el inicio del necesario salto que requiere el perfeccionamiento del CECMED, en aras de incrementar su rol nacional e internacional, a lo cual esta publicación no debe estar ajena.

Caracterización de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba en su Desempeño en el Control de Calidad de Medicamentos.

Dr. C. Celeste Sánchez González

Lic. Dayanira Ortega Larrea

Resumen

Se expusieron los aspectos que caracterizan la actividad reguladora del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) a partir de su creación a partir del análisis de la evolución de su misión, campos de control, estructura, funciones, recursos financieros y humanos, servicios y cuotas. Se describió el desempeño alcanzado a partir de las estadísticas de sus funciones básicas de control fundamentalmente en los años 2002 y 2003, en lo que respecta a Registro de Medicamentos, Liberación de Lotes, Inspecciones de Buenas Prácticas, Autorizaciones de Ensayos Clínicos, Comprobaciones de Laboratorio y Controles Postcomercialización. Fue presentada una síntesis de la automatización en apoyo de los procesos, las actividades de armonización que acomete el CECMED y los resultados de las 3 visitas de evaluación que ha realizado la Organización Mundial de la Salud para verificar su capacidad para regular vacunas y medicamentos.

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es la Autoridad Reguladora de Medicamentos en Cuba (ARM) y fue creada por Resolución del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) el 21 de Abril de 1989, con el objetivo de centralizar las acciones de control sobre estos productos y desarrollarlas.(1) En el presente trabajo nos proponemos brindar elementos de su actividad de regulación e ilustrar con cifras su desempeño en algunos aspectos representativos de su accionar sobre los medicamentos.

Misión. La Resolución que creó el CECMED declaró como su objetivo el de "Planificar, investigar, normar organizar, dirigir y controlar las actividades encaminadas a garantizar que todo medicamento y producto para el diagnóstico in vitro con destino a la investigación, la asistencia médica, el consumo de la población y la exportación cumpla con los requerimientos establecidos para los mismos en las regulaciones, normas y disposiciones vigentes en esta esfera. La Política Farmacéutica Nacional Relacionada con el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos y Diagnosticadores realizó por primera vez la declaración formal de la misión del CECMED, al expresar en estrategia: El CECMED es el centro técnico especializado del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) relacionado con el control estatal de la calidad de los medicamentos y los diagnosticadores. Tiene entre sus obligaciones principales asegurar que los productos farmacéuticos disponibles tengan la calidad, seguridad y eficacia requeridas, ya sean importados o de fabricación nacional para lo cual realiza funciones de evaluación, registro, inspección, control y vigilancia, así como controlar y exigir el cumplimiento de las normas de buenas prácticas. La más reciente definición se encuentra en la Regulación vigente de Buenas Prácticas Regulatorias Cubanas³ que la describe como "La promoción y protección de la salud pública, a través de un sistema regulador capaz de asegurar la

calidad, seguridad, eficacia e información dirigida al uso racional de los medicamentos comercializados en Cuba".

Campos de Control. El dominio y alcance de las funciones del CECMED abarca los medicamentos, incluyendo vacunas, otros productos biológicos y de origen natural, estos últimos fabricados a escala industrial o menor; los medios de diagnóstico "in vitro" (diagnosticadores) y a partir de 1993, los desinfectantes técnicos de uso hospitalario.(4) El desarrollo de una rama especializada para los productos de origen natural se inició en el 2002.(5)

Estructura. La organización del CECMED para su labor reguladora se ha transformado notablemente en los últimos años y a partir del 2000 cuenta con Vicedirecciones y Departamentos de Medicamentos y Biológicos, a las que se subordinan sus propios Laboratorios de Análisis Físico-Químicos, Biológicos y Microbiológicos, Departamentos de Productos Naturales, Diagnosticadores, y de Secretaría y Archivo, esta última para los trámites, atención a los clientes y el control de los servicios.

Funciones

Las funciones del CECMED fueron establecidas en 1994, como sigue: (6)

- 1) Generales, sobre la aplicación de la Política de Medicamentos, proposición de la legislación y regulaciones, organización de comisiones asesoras, realización de investigaciones, proposición de tarifas para los servicios y organización de actividades relacionadas con el Esquema de Certificación de Calidad de la OMS.
- 2) Relacionadas con la Evaluación y el Registro de Medicamentos y Diagnosticadores, con la evaluación de la calidad, el registro, uso de Denominaciones Comunes Internacionales (DCI), información sobre reacciones adversas y propuesta de medidas, normalización y fiscalización de la rotulación e información y participación en la confección de la Guía Terapéutica Nacional.
- 3) Relacionadas con las Buenas Prácticas de Producción y de Laboratorio, desarrollo de estas pautas, de criterios de validación, calificación, verificación y certificación de la calidad, de patrones de referencia y métodos de análisis.
- 4) Relacionadas con la Inspección Estatal de la Calidad de los Medicamentos y Diagnosticadores para la inspección de la fabricación y calidad de la comercialización, la importación y distribución y la vigilancia post-comercialización. Inspeccionar las inversiones y tomar medidas con los violadores.
- 5) Relacionadas con la organización del centro y sus relaciones sobre capacitación, archivo y conservación de expedientes y cooperación nacional e internacional.

Más recientemente, la Política en su estrategia identificó como sus principales roles:

El perfeccionamiento de la base jurídica y metodológica del control; actualización de requisitos y evaluación de solicitudes de registro; autorización y control de ensayos clínicos; fiscalización de la regulación vigente; inspección a la fabricación; licencias de producción, distribución, exportación e importación; evaluación de calidad y liberación de lotes de productos biológicos; control de los bancos de sangre como productores de materia prima farmacéutica; controles analíticos

y organización de materiales de referencia; normar la calidad, seguridad y eficacia de productos de origen natural; brindar información científica, consultorías y realizar la vigilancia post-comercialización.

Estas funciones son consistentes con las establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las ARM y comprenden la regulación; evaluación y registro de productos; licencias de establecimientos; inspecciones; liberación de lotes; post-comercialización y evaluación clínica.(7)

Recursos Financieros y Humanos. El CECMED opera con el presupuesto que le asigna el MINSAP; con el 60% de los ingresos en divisas por sus servicios y con asistencia del Consejo de Estado, lo que asegura en términos financieros su trabajo. Sus recursos humanos se han incrementado en los últimos 5 años así como el número de profesionales, como se muestra en la Tabla No. 1.

Tabla 1

Recursos Humanos del CECMED 1998-2003

Indicador	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Plantilla Total	77	84	101	108	113	124
Profesionales	44	51	56	59	64	72
Técnicos de Nivel Medio	4	6	10	14		20

Servicios: Fueron definidos y publicados con la promulgación del “Reglamento para el Cobro de los Servicios Científico Técnicos que Presta el CECMED” en el año 2001, (8) después que fueron revisados y redefinidos conforme las exigencias y el desarrollo alcanzado, actualizadas las tarifas de cobro y sus características, y declarados los nuevos servicios, cuyos procesos fueron perfeccionados a partir del 2002. Los servicios

vigentes se describen en la Tabla No. 2 y entre ellos se destaca se destacan los tres niveles de la inscripción en función del grado de novedad del producto cuyo registro se solicite y los 2 niveles de las modificaciones conforme su magnitud e impacto en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento ya registrado.

Tabla 2

Actuales Servicios Científico-Técnicos que presta el CECMED

No	Descripción
1	Inscripción en el registro de Medicamentos/ Biológicos (Niveles I, II y III)
2	Inscripción en el registro de Desinfectantes Técnicos de Uso Hospitalario / Diagnosticadores
3	Renovación del registro de Medicamentos/ Biológicos/ Diagnosticadores
4	Renovación del registro de Desinfectantes Técnicos de Uso Hospitalario
5	Modificación del registro de Medicamentos/ Biológicos (Niveles I y II)
6	Modificación del registro de Diagnosticadores/ Desinfectantes
7	Licencia de Fabricación/ Distribución/ Exportación/ Importación
8	Inspección por solicitud a instalaciones de fabricación de Medicamentos y Biológicos
9	Evaluaciones de Proyectos de Instalaciones Farmacéuticas
10	Asesorías de Medicamentos/ Biológicos/ Diagnosticadores

Cuotas: Fueron establecidas en 1981(9) solamente para la inscripción y renovación del registro de medicamentos extranjeros procedentes de área capitalista. En 1995 se modificaron y se inició el cobro de los nacionales (10) con la implementación del nuevo reglamento a inicios del 2001 se

realizó un reordenamiento de los servicios y sus tarifas y su cobro se equiparó con el de otras ARMs. Se comenzaron a cobrar 30 servicios que no tenían cuota establecida teniendo en cuenta la complejidad y carga de trabajo. En la Tabla No. 3 relacionamos las cuotas anteriores y las actuales vigentes.

Tabla 3

Cuotas cobradas por los servicios del CECMED

Servicios	Cuotas/Años	
	2000 (Pesos/DEM)	A partir del 2001 (Pesos/USD)
Registro de Medicamentos (Pesos/ DEM)	800/ 3 500	
Nivel I		1 500
Nivel II		1 200
Nivel III		1 000
Renovación del Registro de Medicamentos	400	400
Modificación	200	

Nivel I		300
Nivel II		200
Licencias Establecimientos (Emisión /Renovación) Fabricación, Distribución, Importación y Exportación	-	800
Modificación Licencias de Fabricación	-	400
Modificación Licencias de Distribución	-	200
Modificación Licencias de Importación/ Exportación	-	150
Asesorías Diversas y Arbitrajes	-	300
Emisión de Certificados	-	25

Desempeño: Para caracterizar el trabajo realizado, ilustraremos el desempeño del CECMED con cifras de los resultados obtenidos en la implementación de 5 de sus 6 funciones básicas en el año 2002 fundamentalmente. A saber, registro de medicamentos, liberación de lotes, inspecciones de buenas prácticas, control de ensayos clínicos y vigilancia post – comercialización.

a) Registro de Medicamentos:
-Caracterización del Proceso de Evaluación de Recepción de solicitudes de Registro.

Esta evaluación para decidir sobre la aceptación de solicitudes se estableció a partir de 1994, para garantizar la eficiencia y calidad del proceso de evaluación integral que se extendía frecuente e innecesariamente por presencia de expedientes incompletos que generaban múltiples solicitudes de información adicional. El conteo del tiempo de evaluación se inicia a partir de esta aceptación de la solicitud. En la Tabla No. 4 se exponen las cifras del año 2003 y del promedio de 6 años (1998–2003).

Tabla 4

Resumen de Evaluación de Recepción de Solicitudes de Registro de Medicamentos

Solicitudes	2003			Promedio 1998-2003		
	Recibidas	Rechazadas	%	Recibidas	Rechazadas	%
Inscripción	314	158	50,3	309,2	177	57,2
Renovación	117	37	31,6	114	36,4	31,9
Modificación	90	7	7,7	98,8	27,6	27,9
Total	521	202	-	174	80,3	-
Total de Solicitudes aprobadas	319			271		

Fuente: Sistema Estadístico del CECMED

Como se observa, el nivel de rechazos ha sido elevado, la mitad de los trámites o más se rechazan. El Reglamento del 2000 (11) estableció un nivel adicional de evaluación cualitativa, lo que se complementó con un sistema de citas previas, que sin reducir el rechazo, asegura el éxito de la evaluación integral.

- Caracterización de Evaluaciones de Registro Concluidas. El desempeño se puede medir también como indicativo del grado

de satisfacción del servicio solicitado mediante las evaluaciones concluidas, lo que como se muestra para los años 2002 y 2003 en la siguiente tabla, es favorable sobre todo para los trámites de renovación y modificación.

Estas cifras ilustran la coherencia del trabajo para el registro con una favorable proporción entre los productos evaluados con trámites concluidos.

Tabla 5

Caracterización de conclusiones del Registro 2002-2003

Tipo de Trámite (Solicitudes)	Aceptadas		Concluidas		Totales
	2002	2003	2002	2003	Promedio (%)
Inscripción	156	328	135	237	76,8
Renovación	80	130	78	104	86,7
Modificación	83	132	78	107	86,0
Registros Cancelados	150	129			
Trámites Cancelados	83	4			

b) Liberación de Lotes:
-Esta función fue Iniciada a partir de 1993 y fortalecida con la incorporación de Cuba a la Red de Control de Calidad de Vacunas en 1994. En la siguiente tabla exponemos las

estadísticas que permiten apreciar su comportamiento en los años 2002, y 2003 donde se debe destacar que fueron liberadas el 100% de las vacunas importadas en el país.

Tabla 6

Caracterización de Productos y Lotes Liberados 2002-2003

Producto Biológico Liberado	Nacional		Extranjero		Total	
	2002	2003	2002	2003	2002	2003
Vacunas						
Lotes de vacunas	226	367	16	19	242	386
Otros productos biológicos						
Lotes de otros biológicos	20	47	3	0	23	47
Total	248	414	26	19	278	433

c) Inspecciones de Buenas Prácticas:

-Las inspecciones reguladoras son realizadas en su mayoría durante el proceso de otorgamiento de las Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas, instituido en el año 2002(12) para todos los establecimientos a cargo de la fabricación, distribución, importación y exportación de medicamentos, aunque también se realizan a solicitud de las entidades farmacéuticas y en casos especiales. En el 2002 fueron realizadas un total de 29 inspecciones a establecimientos de medicamentos y 19 a los de biológicos, para un total de 48, mientras que en el 2003 fueron 80 (45 a establecimientos de medicamentos, 30 a biológicos y 5 a bancos de sangre. Esta

cifra es la mayor de los últimos 3 años y es demostrativa de la prioridad dada a esta función.

d) Autorizaciones de Ensayos Clínicos:

-La aprobación por el CECMED de los ensayos en humanos es obligatoria a partir de 1991, (13) y presenta también un ascenso en correspondencia con el nivel del desarrollo de nuevos productos en el país que en diferentes fases se ensayan en el país, lo que se manifiesta en las cifras de su desempeño de la evaluación y aprobación de estudios clínicos en la etapa como se muestra en la Tabla No. 7.

Tabla 7

Evaluaciones de Ensayos Clínicos 2002-2003

Trámite	Número		Promedio
	2002	2003	
Autorización de Ensayos Clínicos (AEC)	30	19	24,5
Modificación de Ensayos Clínicos (MECA)	20	9	14,5
Documentación de Completamiento para AEC o MECA	31	14	22,5
Trámites Autorizados	38	33	35,5

e) Comprobaciones de Laboratorio:

-El laboratorio físico químico se encuentran funcionando en el CECMED desde 1993, el de microbiología se estableció en 1994 y el de biológicos en 1999. En la Tabla No. 8 se muestran las estadísticas de los análisis realizados en el laboratorio de

ensayos físico-químicos en los años 2002 y 2003 representativos del desarrollo de las capacidades analíticas y de su participación en el respaldo del control regulador lo que ha permitido un mayor número ensayos de respaldo a las funciones básicas.

Tabla 8

Análisis Físico-Químicos Realizados 2002-2003

Actividad	Número	
	2002	2003
Productos ensayados	415	225
De ellos por Registro	107	66
De ellos por Liberación de Lotes	153	56
De ellos por Post-Comercialización	155	86
Autorizaciones de Distribución y Uso	-	17

Fuente: Sistema Estadístico del CECMED

f) Control Post-Comercialización:

-Esta función no se desarrolla totalmente por el CECMED, sino por una red de la que el mismo forma parte y en la que intervienen el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), y su Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia, el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) y otras instituciones. Ha sido fortalecida al crearse un sistema y un grupo de trabajo al respecto (12, 13) y haberse incrementado su participación en el análisis de las alertas y la

toma de medidas ante las violaciones identificadas, implementado con un mecanismo informativo de Alertas Farmacológicas y Resoluciones de Medidas Sanitarias de Seguridad, lo que resulta evidente del análisis de los datos que incluye la Tabla No. 9.

El desarrollo de un sistema de retirada de medicamentos defectuosos del mercado en toda la cadena de fabricación-distribución, ha favorecido la efectividad de las medidas orientadas.

Tabla 9

Estadística de Reacciones Adversas de Medicamentos y Medidas Relacionadas 2002-2003

Indicador	Número	
	2002	2003
Notificaciones de RAM	9 934	12 601
Evaluación de Causalidad como probables* (%)	82,1	88,0
Definitivas	5,9	3,0
Leves	57,4	52,2
Moderadas	38	45,3
Graves	4,5	2,1
Mortales	0,1	0,4
Tasa de Notificación por millón de habitantes	887	1 119
Investigaciones del CECMED	10	32
Acciones Tomadas por el CECMED	27	51

Leyenda: * Algoritmo de Karsh y Lassagna

Fuente: CDF y CECMED

Automatización: El CECMED ha sido una de las primeras autoridades del área latinoamericana en el empleo de la automatización para el registro de medicamentos con la instalación del sistema "CUBDIS" en 1989, derivado del utilizado en la ARM sueca. Con idénticos propósitos el "SIAMED" de la OMS fue instalado en 1993 y con su utilización se hicieron aportes para su desarrollo, (14). Actualmente se dispone de un Sistema Estadístico para el Control de los Trámites desarrollado en el país y se fortalece el trabajo con el SIAMED, incluyendo la función de inspecciones. Armonización. El primer proceso para la Armonización de Criterios de Evaluación y Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos se inició en Agosto del 2001, en el marco de los acuerdos bilaterales Cuba-Venezuela.(15) Hasta Diciembre del 2002 se desarrollaron 5 reuniones de Intercambio Técnico Científico entre los representantes del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" y Ministerio de Salud y Desarrollo Social, de Venezuela, y el CECMED. Se revisaron 19 temas y se tomaron 54 acuerdos. En Septiembre de 2004 fue acordada a nivel gubernamental la armonización de requerimientos y las facilidades para el registro. También se han firmado proyectos de intercambio con ARMs como China, Argentina, Bolivia, Colombia e Indonesia, entre otras.

Evaluaciones por la OMS. La primera evaluación de la capacidad del CECMED estuvo dirigida a verificar su capacidad para regular vacunas en el año 2001, en el marco del proceso de precalificación de la vacuna cubana antihepatitis B recombinante, la que culminó con una inspección de seguimiento en el 2003. En Mayo del 2004 se recibió otra inspección, en esta oportunidad para medicamentos. La conclusión de todas ellas fue el cumplimiento satisfactorio de sus funciones de regulación básicas y en consecuencia se ha producido una amplia incorporación de los expertos del CECMED en inspecciones a otras ARM y actividades de la OMS.

Hasta aquí hemos ofrecido una información general que permitirá a nuestros lectores conocer la ARM de Cuba con mayor profundidad, así como también se ha ilustrado su desempeño mediante cifras correspondientes a los servicios brindados en el 2002, en el cumplimiento de sus funciones básicas de control.

Bibliografía:

- (1) Creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Resolución No. 173. MINSAP. C. de La Habana, 21 de Abril de 1989.
- (2) Política Farmacéutica Nacional Relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y los Diagnosticadores. Resolución No. 170. MINSAP. Ciudad de La Habana, 4 de Octubre del 2000.
- (3) Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas. Resolución No. 05/2002. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. C. de La Habana, 26 de Agosto del 2002.
- (4) Creación del Registro y Control de la Calidad de los Productos Desinfectantes Técnicos para Uso Hospitalario de Productos Importados. Resolución No. 177. MINSAP. Ciudad de La Habana, 19 de Noviembre de 1996.
- (5) Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Origen Natural de Uso Humano. Regulación 28-2002 aprobada y puesta en vigor por la Resolución No. 28/2002 del CECMED del 17 de Mayo del 2002.
- (6) Funciones y Atribuciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Resolución No. 120. MINSAP. Ciudad de La Habana, 12 de Agosto de 1994.
- (7) Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica. Departamento de Vacunas y Productos biológicos. OMS. Ginebra, 1999.
- (8) Reglamento para la Aplicación de la Lista Oficial de Precios para los Servicios Científico Técnicos que brinda el CECMED. Resolución No. 9/ 2001. CECMED. Ciudad de La Habana, Marzo 25 del 2001.
- (9) Tarifas de Cobro de Registros de Importación. Circular de la SDCF-390. MINSAP. Ciudad de La Habana, 1 de Septiembre de 1981.
- (10) Cobro de Trámites Nacionales. Resolución No. 31. MINSAP. C. de La Habana, Marzo 17 de 1995.
- (11) Resolución No. 169 / 2000. Aprueba y Pone en Vigor el Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. MINSAP. C. de La Habana, Octubre 4 del 2000.
- (12) Resolución No. 01 / 2002. Aprueba y Pone en Vigor el Reglamento para la Aplicación del Sistema de Licencias

Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas. BRPS. C. de La Habana, Febrero 20 de 2002.

(13) Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos por el CECMED. Resolución No. 178. MINSAP. Ciudad de La Habana, Octubre 8 de 1991.

(14) Sistema de Vigilancia Post comercialización del CECMED. Resolución No. 40/ 2000. CECMED. Ciudad de La Habana, Septiembre 29 del 2000.

(15) Creación Grupo para la Vigilancia Post Comercialización. Resolución No. 43/ 2001. CECMED. C. de La Habana, Octubre 5 del 2001.

(16) How to Implement Computer-Assisted Drug Registration. WHO & Management Sc. for Health. Regulatory Support Series No. 2. Geneva, 1998.

(17) Convenio Integral de Cooperación entre la República Bolivariana de Venezuela y la República de Cuba. Caracas, Agosto 11 del 2001.

REGLAMENTACIÓN

Regulaciones emitidas por el CECMED. Resumen del año 2004

En el año que concluyó, se incorporaron 10 nuevas regulaciones al sistema regulador nacional que está a cargo del CECMED tanto para medicamentos como para diagnosticadores. Las mismas se relacionan a continuación:

1. "Buenas Prácticas de Investigación de Productos Farmacéuticos en Investigación". Anexo No. 07 de la Regulación No. 16/2000 "Directrices sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos". Aprobadas y puestas en vigor mediante la Resolución del CECMED No. 38-2004, del 17 de Mayo de 2004.

2. "Buenas Prácticas de Fabricación de Formas Sólidas". Anexo No. 02 de la Regulación No. 16/2000 " Directrices sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos" Aprobadas y puestas en vigor mediante la Resolución del CECMED No. 39-2004, del 17 de Mayo de 2004.

3. "Buenas Prácticas de Producción de Radiofármacos". Anexo No. 05 de la Regulación No. 16/2000 " Directrices sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos". Aprobadas y puestas en vigor mediante la Resolución del CECMED No. 42-2004, del 19 de Mayo de 2004.

4. "Directrices sobre la calidad de los medicamentos en las farmacias comunitarias y hospitalarias". Regulación No. 34/2004. Aprobada y puesta en vigor mediante la Resolución del CECMED No. 43-2004, del 19 de Mayo de 2004.

5. "Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos". Regulación No. 37/2004. Aprobadas y puestas en vigor mediante la Resolución del CECMED No. 49-2004, del 20 de Mayo de 2004.

6. "Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéutico y de vapor limpio". Anexo No. 06 de la Regulación No. 16/2000 " Directrices sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos". Aprobadas y puestas en vigor mediante la Resolución del Buró

Regulatorio para la Protección de la Salud Pública No. 07-2004, del 21 de Septiembre de 2004.

7. "Buenas Prácticas de Fabricación para Diagnosticadores (Actualización de la Regulación No. 20/2000). Aprobadas y puestas en vigor mediante la Resolución del CECMED No. 57-2004, del 18 de Julio de 2004.

8. Reglamento para el Control de Donaciones de Medicamentos y Vacunas. Aprobada y puesta en vigor mediante la Resolución del CECMED No. 111-2004, del día 23 de Diciembre de 2004.

9. Buenas Prácticas de Laboratorio No-clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiente. Regulación 39-2004. Aprobada y puesta en vigor mediante Resolución del CECMED No. 09-2004, del 23 de diciembre de 2004.

La diana de mayor nivel de regulación en el año fue la relativa al cumplimiento de buenas prácticas como base de las inspecciones reguladoras. Con este enfoque se regularon

- Para medicamentos, la fabricación de las formas sólidas y los radiofármacos;
- Para las instalaciones de producción, la obtención de agua y vapor;
- Para los laboratorios, se actualizaron las Buenas Prácticas de Laboratorio que habían sido emitidas en 1992 y se promulgaron las correspondientes a laboratorios no-clínicos.

Para Diagnosticadores se actualizaron las buenas prácticas de fabricación incorporando las experiencias y avances a partir de 3 años de uso de la primera emisión.

En este año, por primera vez se establecieron las pautas para la fabricación de los productos objeto de ensayos clínicos y se brindó respuesta a la problemática que implican las donaciones de medicamentos.

El arsenal de disposiciones normativas que brindan las pautas para medicamentos y diagnosticadores fue fortalecido y la perspectiva para el 2005 es más amplia ya que se encuentran en fase de circulación un considerable número de proyectos identificados.

ENSAYOS CLÍNICOS

Balance del 2004

El trabajo técnico, científico y administrativo realizado durante el 2004 ha incluido la búsqueda y actualización bibliográfica, la evaluación de trámites, la revisión y elaboración de regulaciones, la consolidación del Programa Nacional de Inspecciones/Auditorias a Ensayos Clínicos para evaluar y controlar su cumplimiento adecuadamente, según los estándares de BUENAS PRACTICAS vigentes; la madurez en el desarrollo científico técnico de los Especialistas del Grupo que participan en proyectos de investigación, la participación como expertos en reuniones y red de evaluación de vacunas de la OMS, Coordinación y participación en eventos científicos, capacitación, docencia nacional e internacional, publicaciones y atención a asesores.

Consideramos que en este año merecen un tratamiento diferenciado la intensa y profunda actividad de realizada en la Conferencia de Reglamentación Farmacéutica, la Inspección de OMS al área de Medicamentos del CECMED, la participación en cursos internacionales con la OPS, la participación como expertos de la OMS en la Red Regulatoria de Vacunas en países en desarrollo y otras actividades relacionadas con las ARM (precalificación).

A continuación se describen algunos resultados y logros identificados:

Evaluación cuantitativa y cualitativa del Proceso de Evaluación Clínica.

➤ Se evaluaron un total de 137 trámites, de ellos 21 para Registro, 68 de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos y otros 38 en asesorías, notificaciones de RAM, formatos, informes finales, rechazos y cancelaciones a ensayos clínicos. Se emitieron 30 Certificaciones de Autorizaciones y Modificaciones de Ensayos Clínicos. Es válido destacar el grado de novedad de los productos (vacunas terapéuticas para SIDA, Vacunas combinadas y conjugadas, factor de crecimiento endotelial expresado en plásmidos, alérgenos terapéuticos, AcM quimérico) y la complejidad de los diseños en las indicaciones propuestas (cólera, SIDA, rechazo de transplantes, administración intramiocárdica en cardiopatía isquémica).

➤ Se brindó Asesoría de Investigación a diferentes Centros del Polo y otras Instituciones y se mantiene el mecanismo de intercambio continuo y retroactivo, con Promotores e Investigadores que permite dar respuesta ágil en algunos casos a los trámites que se encuentran en evaluación.

Sistema de Documentación y Regulaciones.

➤ Elaboración de 2 proyectos de regulación, sobre modificaciones de AEC, eventos adversos en ensayos clínicos y la actualización de la Regulación de Bioequivalencia (en circulación); se revisaron PNO's y se trabajó en el Sistema de Acreditación de Sitios Clínicos. También se elaboraron propuestas sobre documentos normativos para categorías de riesgo, vacunas terapéuticas, poblaciones especiales y vacunas combinadas.

Actividades para la Inspección OMS relacionadas con función básica de AEC:

Se realizó un trabajo intenso y minucioso en la preparación y revisión de la documentación necesaria identificada y su completamiento, así como, en la preparación de los especialistas para recibir la inspección de la OMS, para medicamentos. Se confeccionaron y cumplimentaron planes de trabajo, se preparó una presentación y se intercambió con los Inspectores de la OMS. Los resultados obtenidos fueron muy satisfactorios, y la OMS, al concluir su visita, no identificó para el CECMED recomendaciones en esta actividad.

XV Aniversario del CECMED. Conferencia de Reglamentación Farmacéutica (CRF).

Se trabajó con una comisión de 16 especialistas de Centros del Polo Científico, MINSAP y CECMED durante 4 meses, en la preparación de 3 Talleres que abordaron los temas centrales

identificados. Taller "Experiencias, Retos y Normativas en los Ensayos Clínicos en Cuba" (6 y 7 de Abril), el de "Apoyo Metodológico en el Funcionamiento de los Comités De Ética" (13 y 14 Abril) y el Taller "La Acreditación a Sitios de Investigación en los Ensayos Clínicos" (21 y 22 de Abril) con la participación de ponentes expertos extranjeros y de la OPS. Su sede fue el CIM y asistieron un total de 163 participantes. Resultaron del debate 29 recomendaciones.

Proyectos de Investigación

Se trabaja y se controlan las actividades a que se les da cumplimiento en los Proyectos "Fortalecimiento del Marco Regulatorio de los Ensayos Clínicos" y "Base de Datos de Ensayos Clínicos de la Agencia Cochrane Cubana".

Eventos y XIV Forum de Ciencia y Técnica

Se presentaron 9 Ponencias, sobre temas identificados en la CRF y el trabajo normativo que se está realizando en la actualidad. Estos trabajos incluyen la participación de 4 especialistas de otras áreas del CECMED y 13 de otras instituciones.

La participación en eventos científicos incluye, entre otros:

- ✓ Evento de las BTJ XI Exposición de Forjadores del Futuro)
- ✓ 6 Talleres de la CRF (3 de Clínica)
- ✓ Taller sobre "Perspectivas de Desarrollo del Laboratorio Nacional de Control.
- ✓ Reunión de Expertos para Precalificación de la OMS en Ginebra
- ✓ Reunión para la constitución oficial de la Red de Evaluación Clínica de Vacunas (DCVR) de la OMS en Tailandia
- ✓ Congreso de Farmacología "Habana 2004"
- ✓ III Taller Internacional de Conducción y Diseño de Ensayos Clínicos
- ✓ Coloquio de Bioestadísticos: Consideraciones Bioestadísticas en Ensayos Clínicos y en Estadísticas de Cáncer.

Actividades Docentes

Se ha trabajado arduamente en las actividades docentes, de preparación de especialistas y reserva científica (4). En esta etapa se destaca el trabajo realizado con el Dr. Gastón De Serres, epidemiólogo canadiense de experiencia que asesoró y trabajó en el grupo de clínica por un período de 4 meses en la preparación de el Curso Internacional de Evaluación Clínica de Vacunas y el de Manejo de Riesgo y Farmacovigilancia. Se trabajó además en la revisión de las estrategias y proyecciones para la evaluación de los eventos adversos en los ensayos clínicos.

Entre las actividades realizadas en este año pueden citarse:

- Curso Internacional de Ensayos Clínicos en Vacunas (Cuba)
- Curso de Funciones Básicas de la OMS (Perú)
- Maestría de Epidemiología del IPK.(Cuba)
- Curso de Manejo de Riesgo y Farmacovigilancia (Cuba).
- Se realizaron 3 disertaciones, en el CECMED

Publicaciones

Se trabajó en 5 publicaciones, para el 2do. Suplemento Especial del Anuario Científico del CECMED y fueron publicadas en el anuario Científico:

- ❖ Actualidad Terapéutica del Sida y su Marco Normativo. Dras. Judith Cartaya López, Deybis Orta Y Lidice Fernández
- ❖ Sistema de Acreditación a Sitios de Investigación para Ensayos Clínicos. Dras. Deybis Orta Hernández, Lidice Fernández, Judith Cartaya López y otros autores del CENCEC.
- ❖ Resultados de la Aplicación del Programa Nacional de Inspecciones/ Auditorías a ensayos clínicos con vacunas. Dras Lidice Fernández, Deybis Orta y Judith Cartaya.

Consolidación del Programa Nacional de Inspecciones/Auditorías a Ensayos Clínicos

Se consolida la implementación del Programa, y su cumplimiento, con la realización de auditorías de seguimiento como respuesta al cumplimiento a las medidas correctivas impuestas. Se cierra el ciclo de evaluación de los ensayos clínicos autorizados y se garantiza el control del cumplimiento de las BPC en los estudios que se realizan en el país.

- Se ejecutaron un total de 9 Inspecciones según Programa a 8 Productos en Investigación. Ver tabla.
- Se han variado las fechas de realización de las auditorías en 2 casos por solicitud expresa del promotor.
- Se actualizaron PNO's, Registros y rutinas de trabajo inherentes a la actividad.

Inspecciones a los Ensayos Clínicos según Instituciones, Productos y Resultados. 2004

Instituciones	Productos	Auditorías
CIGB (11-14/03 /04) CENATOX	Vacuna antihepatitis B, nasal con Core	Fase I. Cumplimiento aceptable BPC
CIGB (11-12/05 /04) Hotel Melía Cohiba y Hotel Riviera	Heberbiovac vs 3 vacunas comerciales	Fase II, Cumplimiento aceptable BPC
Biocen (27 05/04) Hosp. Calixto García	Extracto lergénico BlomiaTropicalis, Dermatophagoides Siboney y Derma tophagoides pteronyssinus	Seguimiento. Cumplimiento aceptable BPC
CIGB (15-16/06 /04) Almacenes BAPI	Heberbiovac vs 3 vacunas comerciales(Material de referencia)	Fase II, Cumplimiento aceptable BPC
CIM (28-29/07/04) IPK	N Acetil en SIDA	Fase I. Incumplimiento de BPC. Reinspección a los 6 meses
CIGB (11-12/11/04) CENATOX, CIGB	Hepatitis - Hib	Fase I. Cumplimiento aceptable de BPC
CIM (23/11 y 1/12/04) Inst. de Reumatología	AcM T1hT	1. Seguimiento. Cumplimiento aceptable BPC

Ensayos Clínicos y Modificaciones Autorizadas. 2004

No. Entrada	Nombre del Ensayo	Fase	Fecha AEC	Promotor	Fecha mod.
06-002-04-B	Evaluación de la Seguridad e inmunogenicidad preliminares en adultos sanos de la administración nasal de un candidato vacunal recombinante contra la Hepatitis B basado en el antígeno de superficie y de la cápside viral acoplados en forma no covalente. Estudio controlado, aleatorizado y a doble ciegas. Versión 2.0	I	06/11/03	CIGB	29/01/04
06-001-04-B	Evaluación de la Seguridad e inmunogenicidad preliminares en adultos sanos de la administración nasal de un candidato vacunal recombinante contra la Hepatitis B basado en el antígeno de superficie y de la cápside viral acoplados en forma no covalente. Estudio controlado, aleatorizado y a doble ciegas. Versión 2.0	I	10/07/03	CIGB	30/01/04
05-002-04-B	Empleo del factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante posterior a la dermabrasión química de acné vulgar.	II	23/02 /04	CIGB	
05-003-04-B	Empleo del factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante como complemento de la dermabrasión química en el Melasma	II	23/02 /04	CIGB	
05-007-04-B	Inmunoterapia activa con el preparado vacunal NAc GM3 / VSSP / Montanide ISA 51 en el tratamiento a pacientes VIH/ SIDA	I	15/03 /04	CIM	
06-005-04-B	Efectividad y seguridad del uso del ior [®] LeukoCIM, en pacientes con Neutropenia III- IV por quimio y/o radioterapia	I/II	17/11/03	CIM	22/03/04
05-005-04-B	Ensayo Clínico controlado aleatorizado, a doble ciegas, para la evaluación de la inmunogenicidad y los eventos adversos del lote 3S026/0, propuesto como material de referencia de trabajo de la vacuna antihepatitis B, Heberbiovac HB, en su formulación libre de preservo (Tiomersal).	II	29 /03/04	CIGB	

05-006-04-B	Inmunogenicidad y reactogenicidad comparada de Heberbiovac HB y tres vacunas comerciales de origen recombinante basadas en el antígeno del virus de la hepatitis B en adultos sanos. Estudio controlado, aleatorizado y a doble ciegas. Versión 1.0	II	31/03/04	CIGB	
06/004 - 04-B	Aplicación intramuscular de una nueva formulación liofilizada de Interferón alfa-2b humano recombinante sin albúmina en pacientes con Condiloma Acuminado	II a	07/05/03	CIGB	30/03/04
06-006-04-B	Inmunoterapia activa específica con el NGlicolil GM3/VVSP/ Montanide ISA 51 en el tratamiento a pacientes con cáncer de mama metastásico	II	04/02/02		3ra. 17/05/04
06-07-04-B	Evaluación Toxicológica del AcM humanizado T1 hT (anti CD6) en pacientes con artritis reumatoidea.	I	09/05/03		17/05/04
05-010-04-B	Ensayo clínico con la vacuna NGcGM3/VSSP aplicada por vía subcutánea en el tratamiento de pacientes con melanoma cutáneo metastásico. Fase I/IIa	I/II	07/06/04		
05-011-04-B	Pacientes con cáncer de mama metastásico. Fase I/IIa	I/II	07/06/04		
05-012-04-B	Equivalencia terapéutica entre ior EPOCIM y EPO sin albúmina en pacientes con insuficiencia renal crónica en métodos dialíticos (hemodiálisis o diálisis peritoneal).	III	14/06/04		
05-004-04-B	Evaluación preliminar de la reactogenicidad e inmunogenicidad en adultos sanos de un candidato vacunal combinado contra la infección por el virus de la Hepatitis B y el Haemophilus Influenzae tipo B. Estudio abierto, controlado y aleatorizado	I	17/06/04		
05-019-03-B	Terapia angiogénica con Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular para el tratamiento de la Claudicación Intermitente	I	17/06/04		
06-009-04B	Ensayo Clínico del extracto alergénico <i>Blomia Tropicalis</i> (Valergen-BT) para uso terapéutico en adultos asmáticos sensibilizados a este alérgeno	II	06/02/03		17/06/04
06-011-04B	Ensayo Clínico del extracto alergénico <i>Dermatophagoides siboney</i> para uso terapéutico en adultos asmáticos sensibilizados a este alérgeno	II	06/02/03		17/06/04
06-010-04B	Ensayo Clínico del extracto alergénico <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Valergen-DP) para uso terapéutico en adultos asmáticos sensibilizados a este alérgeno	II	06/02/03		17/06/04
05-013-04-B	Tratamiento del cáncer de mama avanzado con el anticuerpo monoclonal hR3 en combinación con doxorubicina y ciclosfosfamida. Ensayo clínico fase I .	I	15/09/04		
06-014-04-B	Radioinmunoterapia en pacientes con tumores cerebrales de origen neuroepitelial astrocitario, utilizando el radioinmunoconjugado AcM-hR3 ¹⁸⁸ Re	I/II	06/11/03		2da. 15/09/04
05-014-04-B	Uso del anticuerpo monoclonal h-R3 y radioterapia en el tratamiento de pacientes con tumores astrocíticos de alto grado de malignidad	III	15/09/04		
06-013-04-B	Inmunoterapia activa con el preparado vacunal NAc GM3 / VSSP / Montanide ISA 51 en el tratamiento a pacientes VIH/ SIDA	I	15/03/04		21/09/04
05-023-04-B	Inmunoterapia activa específica con la vacuna anti-idiotipo 1E10 en el tratamiento a pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. Fase II	II	27/10/04		
05-025-04-B	Inmunogammagrafía con el AcM 14F7 marcado con ^{99m} Tc en pacientes con tumor de colon/recto“. Fase II	II	03/11/04		

REGISTRO

Principales resultados 2004 sobre solicitudes de autorización recibidas y evaluadas para medicamentos y diagnosticadores:

Registro Sanitario: 706
 ACT: 567
 ACT Especial: 93
 Total: 1366

Certificaciones Emitidas: 1539
 Licencias Sanitarias concluidas y emitidas: 50

Control de Importación
 Medicamentos certificados: 5365

ACTUALIDADES

EEUU.- Científicos prueban una aspirina ultra-potenciada para prevenir el cáncer de colon

MADRID 19 (EUROPA PRESS) Científicos de Stony Brook University (EE.UU.) están testando una nueva forma de aspirina una mucho más potente que la que se vende actualmente.

Reino Unido - Expertos de la FDA hallaron deficiencias en la fabricación de vacunas antigripales de Chiron hace más de un año.

LONDRES 11 (EUROPA PRESS) Expertos de la agencia del medicamento norteamericana (FDA) encontraron problemas de producción hace más de un año en la planta de Chiron Pharmaceuticals de Liverpool (Reino Unido) dedicada a la fabricación de vacunas.

