

CECMED

Servicio Informativo del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos
Año 12 Número 55 enero-junio 07 ISSN 1684-1867

EDITORIAL	2
CIENCIA Adyuvantes: un desafío en el ámbito regulatorio.	3
ENSAYOS CLÍNICOS Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia actualización	10
REGLAMENTACION Reglamentación sanitaria	12
VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACION Resumen de la actividad de vigilancia postcomercialización en el CECMED en el período 2005 – 2006.	13
REGISTRO Breve resumen estadístico de los trámites de Registro Sanitario	14
ACTUALIDADES Irán dice haber hallado una cura para el sida. Un panel de la FDA respalda la vacuna contra el cáncer de próstata.	16



Comité Editorial

Presidente

Dr. Jesús Saiz Sánchez

Vicepresidenta

Dra. Celeste Sánchez González

Editora

Lic. Herminia Díaz Terry

Miembros

Dra. Santa D. Orta Hernández

Lic. Raúl Yáñez Vega

MSc. Lisette Pérez Ojeda

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 INFOCECMED es sin lugar a dudas una publicación que contribuye al cumplimiento de la misión del Centro, reconocida por su nivel de desempeño, eficiencia y transparencia que ha ido logrando.

El CECMED en los últimos cinco años el centro ha ido obteniendo resultados satisfactorios en las inspecciones recibidas de la Organización Mundial de la Salud OMS, es reconocida su labor en el perfeccionamiento del cumplimiento de las seis funciones básicas, de su base reguladora y en el permanente intercambio con la Industria Biofarmacéutica y Biotecnológica cubana.

Ha logrado también avances significativos en el sistema de gestión del CECMED como Autoridad Nacional Reguladora mediante la evaluación del desempeño institucional y la competencia profesional con el empleo de indicadores, exteriorizando su trabajo mediante una mayor promoción y divulgación de las actividades reguladoras.

Especial significación tiene en sus metas actuales de trabajo la necesidad de cumplir la misión asignada con la divisa, de que la calidad solo se logra si la gestionamos como sistema, si garantizamos el cumplimiento de los documentos rectores de la actividad y la obtención de los requisitos que hemos establecido para el servicio que brindamos.

Es por ello que se ha implementado en el centro un Sistema de Gestión de Calidad por Normas NC ISO 9001 – 2001 con vistas a su certificación con el objetivo supremo de dirigir y controlar nuestra labor con respecto a la calidad, demostrar la capacidad para ofrecer de forma consistente los servicios que prestamos, propiciando que estos satisfagan de forma armónica los requisitos de nuestros clientes y las reglamentaciones aplicables para estos y evidenciar una mayor confianza y credibilidad

Y, en este contexto, es que queremos dar a conocer también por esta vía la misión, la visión y la política de calidad que ha definido el Consejo de Dirección para el centro.

Misión:

Garantizar la protección de la salud pública asegurando, mediante un sistema de regulación y control sanitario, que los medicamentos y diagnosticadores disponibles para el uso humano, ya sean importados o de fabricación nacional, tengan la seguridad, eficacia y calidad requeridas

Visión:

Consolidarnos como una Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos y Diagnosticadores, reconocida nacionalmente y por sus homólogos internacionales, que trabaja para el cumplimiento de su misión con eficiencia y transparencia

Política de Calidad:

Es compromiso del CECMED proteger la salud de nuestro pueblo cumpliendo sus funciones con rigor científico y ética profesional, garantizando la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos, mediante un servicio eficaz, transparente y oportuno sobre la base de la mejora continua y la implementación de un Sistema de Gestión de la Calidad con vistas a lograr la satisfacción de los clientes y otras partes interesadas.

Este trabajo fue publicado en la revista The Official Journal of the International Society for Vaccines, vol 24(2): 2006. No obstante por su importancia el Comité Editorial consideró oportuno su incorporación en este número del Boletín InfoCecmed para conocimiento de todos sus usuarios.

ADYUVANTES: UN DESAFIO EN EL AMBITO REGULATORIO.

Danay Mora Pascual, Rolando Dominguez Morales, Erich Duque Gil, Lázara Martínez Muñoz, Juliette Escoto López, Olga L. Jacobo Casanueva,.

Resumen

Durante décadas se han desarrollado numerosos estudios investigativos dirigidos a la búsqueda de nuevos adyuvantes. La selección y el uso de los mismos van a depender de la respuesta inmune que se desea para una enfermedad determinada y del antígeno que se vaya a emplear en la formulación. Varios tipos de moléculas, diferentes en su naturaleza, han sido estudiadas partiendo de su capacidad de mejorar la respuesta inmune frente a vacunas, tal es el caso de: complejos inmunoestimuladores (ISCOMs), emulsiones microfluidizadas, productos sintéticos, liposomas y citoquinas; a pesar de esto, las vacunas licenciadas hasta el momento se encuentran adyuvadas con sales de aluminio o calcio. Los mecanismos de acción de estas sustancias han sido estudiados exhaustivamente así como sus reacciones (efectos adversos), los cuales son altamente variables. Por tanto la selección de los adyuvantes refleja un compromiso entre los requerimientos para la adyuvación y niveles bajos aceptables de efectos adversos. Las Autoridades Nacionales Reguladoras, en su función de velar por la calidad, seguridad y eficacia de los productos de uso humano, han seguido el desarrollo de nuevos adyuvantes, como un aspecto relevante dentro de los procesos de Autorización de Ensayos Clínicos y el Registro Sanitario de vacunas.

En nuestro país, actualmente, se están desarrollando nuevas formulaciones, con novedosos antígenos que son propuestas para su administración a través de nuevas rutas ej.: mucosa. Este trabajo brinda una información general sobre los tipos de adyuvantes que se encuentran en desarrollo y de forma particular aborda la experiencia en la regulación de estos productos así como los requerimientos necesarios para la evaluación y aprobación de su uso. Se discuten además, las principales preocupaciones que surgen en el proceso de aprobación de nuevos adyuvantes en formulaciones de vacunas tanto terapéuticas como profilácticas.

Introducción

Durante décadas se han desarrollado numerosos estudios investigativos dirigidos a la búsqueda de nuevos adyuvantes. En los últimos años esta búsqueda se ha incrementado de forma vertiginosa debido a que, los agentes vacunales, obtenidos por la aplicación de nuevas tecnologías (técnicas recombinantes,

vacunas de DNA, vacunas de subunidades, Ags obtenidos por síntesis química y por conjugación, etc.), han mostrado ser poco inmunogénicos, y por tanto necesitan adyuvantes mas cooperativos en la promoción de una respuesta inmune efectiva.

La selección de los mismos y su adecuada formulación dependen de fundamentalmente de: i) el antígeno y ii) el tipo de respuesta inmunológica que se requiere según la enfermedad a la cual está dirigida. Entre los sistemas adyuvantes más conocidos se citan los derivados del aluminio, adyuvantes de Freud (completo e incompleto), Lipido A monofosforílico (MPL), emulsiones microfluidizadas, liposomas, complejos inmunoestimuladores (ISCOMs), copolímeros bloqueadores de tipo no iónico, formulaciones de cocleatos de proteínas, adyuvantes sintéticos, citoquinas y toxinas. No obstante, a esta variada gama de productos, la gran mayoría de las vacunas que han obtenido el registro médico sanitario se encuentran formuladas con adyuvantes que contienen aluminio, y en menor cuantía con una sal de calcio.

Así como las vacunas durante mucho tiempo fueron consideradas como medicamentos de relativamente poco riesgo, los adyuvantes eran mucho menos considerados en este contexto. Al principio, los requerimientos y guías para el análisis del presunto riesgo en el uso de las vacunas era limitado. Sin embargo, estos se pone en duda, cuando se comenzaron a aparecer afirmaciones no fundamentadas con claridad que relacionaban a las vacunas con algunas enfermedades o trastornos en el sistema inmune ej: vacunas combinadas y la diabetes autoinmune, vacuna hepatitis B y enfermedades desmielinizantes, hidróxido de aluminio y miofacitis macrófaga.

En la actualidad existen regulaciones sobre aspectos químicos, farmacéuticos, preclínicos y clínicos sobre las vacunas, pero estas regulaciones cubren los aspectos particulares sobre los adyuvantes de forma limitada, a pesar de ello las Autoridades Reguladoras de Medicamentos de varios países se han reunido en aras de armonizar en esta materia.

La evaluación de nuevos adyuvantes, basada en el conocimiento y la comprensión de los mecanismos del sistema inmune, así como la modulación de la respuesta inmune por dichos componentes, imponen un reto importante en la regulación de dichos productos. Los obstáculos que aparecen están caracterizados por:

- limitantes que imponen aspectos aún no conocidos del sistema inmune humano
- la incertidumbre en los resultados experimentales generados por las diferencias interespecies
- la restricción en la variabilidad de los animales de experimentación, condición totalmente distinta a los humanos, hacia donde están dirigidas las vacunas.
- La gran diversidad de moléculas y combinaciones que se proponen como adyuvantes, que hacen muy difícil la homogeneización de requerimientos.

Estos aspectos pueden explicar porque aún no se han emitido regulaciones definitivas con respecto a los requerimientos para la evaluación de los adyuvantes y a la insistencia en el análisis caso por caso que se aprecia en las posiciones de las agencias reguladoras del mundo industrializado. Sin embargo, la importancia y la necesidad de la evaluación inmunotoxicológica de nuevos adyuvantes ha sido identificada, y es considerado relevante en las etapas de desarrollo, análisis y aprobación de nuevos adyuvantes de vacunas

Por tanto la evaluación de la seguridad y eficacia de adyuvantes constituye un reto tanto para las ARM's como para los fabricantes.

1. Consideraciones Regulatoras

a) *Experiencias en el proceso de evaluación y aprobación de nuevos adyuvantes in Cuba.*

Dentro de las normativas y Guías establecidas en Cuba para la regulación de diferentes elementos, existen dos que establecen los requerimientos para el Registro de productos y otra para aprobación de Ensayos Clínicos. Estas regulaciones aplican tanto para productos farmacéuticos como biológicos, con consideraciones específicas para el caso de vacunas, productos biológicos y biotecnológicos.

La normativa nacional no considera la aprobación para componentes independientes, ni para Ingrediente farmacéutico activo ni para adyuvante, por tanto, las regulaciones mencionadas anteriormente son también empleadas para la evaluación de adyuvantes e ingrediente farmacéutica activo IFA's como parte integrante de la vacunas u otro sistema de formulación y esto constituye un obstáculo debido a la debilidad de estas regulaciones con respecto a los requerimientos particulares que deben tenerse en cuenta en el proceso de aprobación de nuevos adyuvantes.

Previo a análisis riesgo beneficio de nuevos adyuvantes, como parte de la evaluación para el registro o aprobación de Ensayos clínicos de nuevas vacunas, donde los adyuvantes están incluidos, se necesita considerar los objetivos de la nueva propuesta. Si la vacuna es para uso terapéutico destinado a una nueva enfermedad potencial o una enfermedad hipotética para un área específica o si es una vacuna profiláctica para una enfermedad que tiene otra alternativa de tratamiento o no.

Los criterios relacionados con el riesgo/beneficio de la vacunación ponen énfasis en la seguridad sobre la eficacia cuando la vacuna es administrada en una población sana. Sin embargo los grupos de alto riesgo, incluyendo pacientes con cáncer y SIDA, y vacunas terapéuticas, un nivel adicional de toxicidad puede ser aceptable si el beneficio de la vacuna es importante.

La selección de nuevos adyuvantes refleja un compromiso entre los requerimientos de adyuvación y un nivel bajo aceptable de reacciones adversas. Es por ello que el análisis riesgo-beneficio debe incluir la argumentación de la selección del adyuvante y el análisis químico-biológico y preclínico debe ser realizado.

Solo para aquellas formulaciones que contienen sales de aluminio como adyuvantes (hidróxido o fosfato), la evaluación del adyuvante *per se* no es necesaria. En la actualidad, en nuestro país 9 de 12 vacunas registradas son adyuvadas con gel de hidróxido de aluminio y una con fosfato (ver Tabla 1)

FDA: Cantidad límite de aluminio en productos biológicos, incluyendo vacunas, 0.85 mg/dosis.

La cantidad de aluminio en vacunas actualmente registradas en los Estados Unidos se encuentra en el rango de 0.85-0.125 mg/dosis

OMS: el límite de la cantidad de aluminio en vacunas es de 1.25 mg/dosis

b) *Problema regulador: requisitos para la evaluación de nuevos adyuvantes*

El amplio y vertiginoso desarrollo de los adyuvantes lleva aparejado consigo una mayor complejidad en los estudios que se realicen. Como se discutió anteriormente la evaluación de la seguridad de los adyuvantes debe ser considerada en el contexto de la vacuna o producto final, sin embargo las guías para la evaluación de vacunas no son apropiadas para el estudio individual de los adyuvantes

El CECMED, siguiendo las recomendaciones surgidas de la interacción entre las ARM's y fabricantes, ha participado en reuniones, normalmente solicitadas por los productores, investigadores y promotores, haciendo posible lograr un diseño apropiado para la evaluación de nuevos adyuvantes a partir del análisis caso a caso. En la actual estrategia de nuestra autoridad para la evaluación de nuevos adyuvantes, la documentación mínima requerida está dirigida a la armonización de aspectos que otras ARM's han identificado y realizado algunas publicaciones. Luego, la calidad de la información sobre el uso de adyuvantes es considerada relevante según se describe a continuación.

Información farmacéutica/biológica:

1. Caracterización del adyuvante

2. Especificaciones y/o ensayos de control

- Estructura (adyuvantes sintéticos, sales minerales)
- Tamaño de partícula y distribución
- Composición cualitativa y cuantitativa (adyuvantes tensoactivos,)
- Carga superficial (adyuvantes tensoactivos)
- pH
- Agentes residuales de la fabricación ej: reactivos, ácidos nucleicos, agentes adventicios para adyuvantes obtenidos por técnicas recombinantes.
- Pureza e identidad
- Esterilidad , endotoxinas

3. Materiales de partida y Proceso de fabricación

4. Demostración de la compatibilidad del adyuvante con los componentes antigénicos presentes en la vacuna a administrar

5. Grado de adsorción

- Demostración de la adsorción eficiente de todos los componentes antigénicos presentes en la vacuna, (model of in-vivo release of antigen from adjuvant), ej: vacunas combinadas
- Grado de adsorción evaluado como parte de los ensayos de consistencia
- Definir especificación para la liberación. (Para el Autorizo de comercialización y a la luz de los resultados obtenidos en los lotes empleados en la clínica
- Por ciento de adsorción durante el tiempo de vida media, a partir de lotes empleados en la clínica

6. Interferencia del adyuvante sobre la capacidad de los ensayos de los componentes:

- Control de proceso para ensayos de inactivación antes de la adición del adyuvante
- La determinaciones de ovoalbúmina y formaldehído son interferidas por la presencia de adyuvantes del tipo de las emulsiones

7. Estabilidad (según las propiedades físico-bioquímicas principales) ej: emulsiones oleosas, conjugados

- Adyuvante solo: Concentración, pureza/esterilidad
- Adyuvante-Ag: Asociación entre el adyuvante y el antígeno, concentración del adyuvante y el antígeno

Información preclínica sobre el adyuvante

Los estudios preclínicos tendrán dentro de sus objetivos:

- i) La evaluación del perfil tóxico que pueda tener el adyuvante de forma independiente, es decir, fuera de la formulación,
- ii) Demostrar su efecto sobre la respuesta inmune mediante la evaluación de la vacuna con y sin adyuvante, en modelos animales apropiados, si existen
- iii) Evaluar la relación antígeno - adyuvante seleccionada

iv) Análisis donde se demuestre que la relación antígeno/ adyuvante no provoquen un sinergismo de eventos adversos en el modelo animal comparado con los componentes individuales

Por tanto, además de los estudios que deberán realizarse para evaluar el perfil de seguridad del adyuvante dentro de la formulación; los estudios preclínicos de inmunotoxicidad del adyuvante deberán ser incluidos, con el objetivo de demostrar, un balance riesgo-beneficio apropiado, antes de avanzar a una fase en humanos, por ejemplo Fase I o “prueba de concepto”. Estos estudios inmunotoxicológicos estarán caracterizados por:

1. Estudios de tolerancia local :
 - Observación de reacción en el sitio de inyección (ej: inflamación local aguda y crónica)
2. Inducción de hipersensibilidad y anafilaxis
3. Pirogenicidad
4. Toxicidad sistémica en tejidos y órganos
5. Alteración del sistema inmune
 - supresión inmunogénica
6. Toxicidad reproductiva
7. Carcinogénesis,
 - cuando la estructura química o la de sus metabolitos o su mecanismo de acción tenga semejanza con productos conocidos como cancerígenos
8. Genotoxicidad (mutagenicidad)
 - En los casos de adyuvantes de ADN
 - evaluación de mutaciones génicas o daño cromosómico
 - evaluación de las concentraciones en sangre y exposición del órgano diana, si los resultados son negativos.
9. Farmacocinética: Absorción, distribución, y excreción
 - Estudios farmacocinéticos de distribución se recomiendan para los casos nuevos adyuvantes y cuando se pretende usar otras vías alternativas de administración ej: Oral o intranasal.

Se recomienda que la combinación adyuvante/antígeno y la vía de administración que se propone para ser usadas en la clínica sean comparables con el adyuvante independiente o la formulación de la vacuna sin el adyuvante

Muchos de los retos en el ámbito regulador están asociados a la evaluación clínica de los nuevos adyuvantes. Un análisis profundo de riesgo /beneficio será necesario, particularmente, para aquellos productos que ya se encuentran registrados y que no contienen adyuvantes en su formulación o emplean sales de aluminio, y que existen para la misma indicación. Luego, los ensayos clínicos deben estar dirigidos a demostrar las ventajas clínicas del uso del adyuvante así como la compatibilidad del mismo con los demás componentes de la vacuna en términos de eficacia y/o inmunogenicidad.

Nuevos adyuvantes, en diferentes formulaciones están siendo desarrollados, algunos de ellos cercanos a ser estudiados en la clínica y otros con estudios clínicos ya realizados. (tabla 2)

b) *Información del fabricante sobre vacunas: Información sobre adyuvantes, deficiencias más comunes*

Entre los problemas que aparecen durante el proceso de de evaluación y aprobación de nuevos adyuvantes se encuentra:

1. Documentación e información insuficiente sobre los aspectos farmacéuticos, biológicos y preclínicos
 - La evaluación del perfil de impurezas es insuficiente
 - La pureza del producto no es la requerida
 - No se incluye evaluación de la compatibilidad Ag/adyuvante como importante criterio para su selección.
2. Grado de adsorción
 - No se definen grados de adsorción
 - No se demuestra la consistencia en este proceso
3. Resultados de ensayos inadecuados
 - Límites de aceptación inadecuados que se proponen para algunas características de calidad que se evalúan para el adyuvante
4. Selección inapropiada de ensayos para la determinación de contaminantes o no evaluación de los mismos
 - Agentes adventicios o proteínas contaminantes del hospedero en el caso de adyuvantes obtenidos por técnicas recombinantes (proteínas, componentes de bacterias)
 - Componentes tóxicos
5. Ensayos de estabilidad no adecuados
 - Problemas en los parámetros seleccionados a evaluar
 - Resultados negativos

6. Insuficiente desarrollo experimental
 - Uso inapropiado de la literatura existente
 - No selección de ensayos toxicológicos apropiados
 - Diseño experimental con selección incorrecta de los grupos controles
 - Ausencia de justificación experimental de la relación antígeno/adyuvante
 - Información insuficiente para los ensayos de inmunotoxicidad
 - ✓ posibilidad de tolerancia a vacunas que pueden ser administradas en más de una oportunidad toxicidad aguda
 - ✓ estudio de la producción de anticuerpos con reactividad cruzada a epítopes de células humanas normales
7. La formulación estudiada en la preclínica difiere de la formulación de la vacuna para la clínica.
 - Cambios ocurridos en el proceso de manufactura
 - Cambio en los componentes auxiliares de la vacuna y en su composición

2. Conclusiones

A pesar de la normativas que existen en el mundo para el desarrollo de diferentes productos, entre estos las vacunas obtenidas por sus diferentes vías, las propuestas sobre nuevas vacunas (nuevos adyuvantes, combinaciones de vacunas, sistemas de administración), constituyen un reto para las ANR, y necesitan ser evaluadas caso a caso apoyados en la actualización del conocimiento científico

1. Los adyuvantes deben ser seleccionados sobre la base del tipo de respuesta que se desea y los adyuvantes deben ser formulados con el antígeno de forma tal que ambos sean distribuidos y presentados de forma óptima a los tejidos del sistema linfático
2. La posición actual en cuanto al riesgo/beneficio de la vacunación pone énfasis en la seguridad por encima de la eficacia cuando la vacuna es administrada a poblaciones sanas. Sin embargo, en grupos o poblaciones de alto riesgo, incluido pacientes con cáncer y SIDA, y para el caso de vacunas terapéuticas, puede aceptarse algún nivel de toxicidad si en beneficio de la vacuna es substancial considerable.
3. La evaluación farmacéutica/ preclínica del los nuevos adyuvantes como parte de los medicamentos, constituye un aspecto relevante en la evaluación de la seguridad y eficacia de los mismos.

-
4. La vía de administración de las vacunas es también un factor importante que influye en la eficacia y la seguridad de un adyuvante.
 5. El diseño e implementación de normativas que establezcan las estrategias para la evaluación de los nuevos adyuvantes que se van desarrollando constituye un reto y estará en dependencia de los avances que se produzcan en este sentido

Bibliografía

1. Concept paper CPMP, Note for guidance on requirements for the evaluation of new adjuvants in vaccines. EMEA
2. Recent developments in adjuvants for vaccines against infectious diseases. *Biomol Eng* 2001 Oct 15;18(3):69-85
O'Hagan DT, MacKichan ML, Singh M. Chiron Corporation, Immunology and Infectious Diseases, 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608, USA. derek_o'hagan@chiron.com
3. F. Verdier "Non-clinical safety assessment of preventive vaccines: Industry perspective"
4. 4th Meeting on novel adjuvants currently in/close to human clinical testing WHO-Organization Mondiale de la Santé Fondation Mérieux, Annecy, France 23-25 June 2003.
5. WHO Informal consultation on the preclinical evaluation of vaccines: regulatory perspective, 12-13 December 2002, Geneva.
6. Diamantstein T, Hilleman MR, Humphrey JH, Lagrange P, Mota I, Westphal O, et al. Immunological adjuvants: report of a WHO scientific group. *WHO Tech Rep Ser* 1976;595:1-40.
7. Edelman R. Vaccine adjuvants. *Rev Infect Dis* 1980;2:370-83.
8. Goldenthal KL, Cavagnaro JA, Alving CR, and Vogel FR. Safety Evaluation of vaccine Adjuvants: National Cooperative vaccine Development Meeting Working Group. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 1993, 9, supplement 1: S47-S51.
9. Draft TRS annex 1 Who Guidelines on Clinical Evaluation of Vaccines: Regulatory Expectations
10. "Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de uso humano"
11. Regulación No. 21/2000 "Requisitos para la solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos"
12. Reglamento del CECMED
13. Chapter 21 of the US Code of Federal Regulations [610.15(a)]
14. Vaccine 20 (2002) S18-S23 "Aluminum salts in vaccines—US perspective", Norman W. Baylor*, William Egan, Paul Richman, , Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Office of Vaccines Research and Review, Bethesda, MD, USA.
15. SIT 800, 1990, OMS "Requisitos para difteria, tetano, pertussis y vacunas combinadas"
16. SIT 786, 1989, OMS "Requisitos para vacunas Hepatitis B a partir de técnicas de AND recombinante"
17. Concept paper CPMP, Note for guidance on requirements for the evaluation of new adjuvants in vaccines
18. Concept paper de EMEA, CMPM/swp/465/95 "Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines"
19. Ref: Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines cmpm/swp/465/95)
20. "Current status and future trends in vaccine regulation-USA", Division of vaccines and related products applications, Office of vaccines research and review, CBER, FDA.

Tabla.1 Vacunas Registradas en Cuba. Tipo y cantidad de adyuvante empleado

Vacuna	Nombre genérico	IFA	Adyuvante	Cantidad mg/dosis	Fabricante	Registro
1. Va-Mengoc-BC®	Vacuna contra meningococos B y C	VME Polisacárido C	Al(OH) ₃	2.00	Inst. Finlay	1133
2. Vax-TET®	Vacuna antitetánica	Toxoide tetánico	Al(OH) ₃	0.3	Inst. Finlay	0705-12
3. Vax-SPIRAL®	Vacuna contra la leptospira / tres serovares	Celulas enteras de leptospira p/c serovar	Al(OH) ₃	1.00	Inst. Finlay	1050
4. Vacuna Antileptospirósica Bivalente	Vacuna contra la leptospira / dos serovares	Células enteras de leptospira p/c serovar	Al(OH) ₃	1.00	Inst. Finlay	1830
5. VA-DIFTET®	Vacuna combinada contra difteria y tétano	Toxoide diftérico Toxoide tetánico	Al(OH) ₃	1.00	Inst. Finlay	B-04-062-J07
6. Vacuna antidiftérico-antitetánica-antipertusis (DTP)	Vacuna combinada contra la difteria, tétano y la tosferina	Toxoide diftérico Toxoide tetánico Cel. enteras inactivadas de <i>B. pertussis</i>	Al(OH) ₃	1.00	Inst. Finlay	B-04-061-J07
7. Heberviobac-HB®	Vacuna recombinante contra la Hepatitis B	HBAGs rec	Al(OH) ₃	0.5	CIGB	1336 1335
8. Hebrebiovac-HB, Sin Tiomersal	Vacuna recombinante contra la Hepatitis B, Sin tiomersal	HBAGs rec	Al(OH) ₃	0.5	CIGB	1335 A
9. Trivac-HIB®	Vacuna combinada contra la difteria, tétano y la tos ferina y la hepatitis B	Toxoide diftérico Toxoide tetánico Cel. enteras inactivadas de <i>B. pertussis</i> HBAGs rec	Al(OH) ₃	0.85	CIGB	B-04-042-J07
10. VAXEM Hib®	Vacuna conjugada Haemphilus influenzae tipo b	Conjugado PRP-CRM 197	AlPO ₄	1.36	CHIRON S.p.A.	1810
11. QUIMI-Hib®	Vacuna conjugada Haemphilus influenzae tipo b	Conjugado de PRP sintético- toxoide tetánico como proteína transportadora	Sin adyuvante	----	CIGB	B-03-150-J07
12. Vax-TyVi®	Vacuna antitifoídica	Polisacárido Vi	Sin adyuvante	-----	Inst. Finlay	1773

Tabla 2. Nuevos adyuvantes desarrollados en Cuba, fases de estudio.

Adyuvante	Descripción resumida	Tipo de producto	Fase Clínica más avanzada	Vía administración
Acemanano	Polisacárido natural de Aloe vera (barbadensis Miller) Inductor de la secreción del pirógeno endógeno IL-1 en monocitos y macrofagos	Hepatitis B	Fase I	Intranasal
Montanide ISA 51	Emulsión estable agua en aceite Producto comercial de la firma francesa SEPPIC	cáncer	Fase II	Parenteral
H IL- 2	Citoquina, Inmunomodulador humano endógeno Estimulador Th1	HIV	Fase I	Parenteral
AFCO1	Cocleato Inmunomodulador particulado		Preclínica	
Otros Inmunopotenciadores				
AgcHB	Antígeno de la cápsida o core	Hepatitis B	Fase I	Intranasal
Very small size proteoliposomes (VSSP)	Gangliosidos	cáncer	Fase II	Parenteral
P64 K	Proteína de neisseria meningitidis	Meningitis C	Fase I	Parenteral

Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Actualización.

Dr. Deybis Orta Hernández

En 1999, se aprobó e implementó la Regulación No. 18/98 Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) que establece los aspectos fundamentales para definir la realización de estudios de este tipo. La aplicación de estos Requerimientos en los últimos 5 años, con la identificación de su desempeño, la incorporación de nuevas normativas nacionales (estudios de disolución, actualización de intercambiabilidad terapéutica), así como, el desarrollo creciente de la Industria de genéricos y su ámbito regulador en el país y en el mundo, indican la necesidad de actualizar dichos Requerimientos.

Para esto se evaluó la aplicación y generalización de los requerimientos vigentes por Productores, Investigadores y la ARM en el período que comprende 1999- 2006. A partir de estos resultados se actualizó la regulación, la cual fue aprobada como Reg. No. 18 – 07 Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia en Febrero del presente año.

Como resultado de la evaluación cuantitativa en la Tabla No. 1 se caracterizaron los estudios autorizados conforme el diseño, tamaño de muestra y clasificación farmacológica de los productos en estudio, en que se describe la realización de 14 estudios, de ellos 10 en medicamentos, la mayoría con el diseño clásico, cruzado, aleatorizado, a doble ciegas, en voluntarios sanos, con tamaño de muestra entre 12 y 24 sujetos. En estos estudios se incluyeron antiepilépticos, antirretrovirales, complementos minerales, inmunomoduladores, antianémicos, prostaglandinas y vasodilatadores periféricos.

Tabla No.1

Características de los Estudios de Bioequivalencia autorizados por el CECMED

Tipo de Productos	No. de Estudios	Diseño	n
Medicamentos	11	- Aleatorizado, cruzado, A ciegas y doble ciegas - Voluntarios sanos y pacientes - Dosis única y repetida - Variables Farmacocinéticas	12-24
Biológicos	3	- Aleatorizado, cruzado, A doble ciegas - Voluntarios sanos - Dosis única y repetida - Variables: Farmacocinéticas y Farmacodinámicas	14-18
TOTAL	14		

Con la evaluación cualitativa de la aplicación de los Requerimientos se identifican las fortalezas y debilidades de la Regulación vigente, y los cambios requeridos para solucionar las dificultades. Entre las fortalezas se consideraron:

- Formar parte del marco regulador para la realización de estudios clínicos.
- Apoyar la actividad de I+D en la Industria de genéricos ya que brinda una información general a los especialistas e investigadores, acerca de la importancia, necesidad y requerimientos de los estudios de Biodisponibilidad y bioequivalencia en esta etapa y da las pautas para la elaboración de los protocolos de este tipo de estudios.
- Permitir elaborar protocolos de ensayos de bioequivalencia válidos acorde a las exigencias de las Buenas Prácticas Clínicas.

Con la aplicación de estos requerimientos también se detectaron debilidades en su contenido:

- Se abordan de manera muy general los requerimientos específicos para la realización de estudios de bioequivalencia,
- La guía de protocolos no detalla con claridad los aspectos relacionados con el diseño de los estudios,
- No se abordan de manera explícita los temas relacionados con el tratamiento particular a los productos de liberación modificada, referencias a estudios in vitro, fármacos racémicos, productos de referencia, evaluación de riesgo de los productos, entre otros aspectos.

Para la actualización de la regulación se identifican nuevos elementos y cambios, se describe una nueva estructura y contenido. En el Cuadro No. 1 se mencionan los capítulos en que aparecen los cambios y novedades en el documento.

Cuadro No.1

Identificación de los cambios en el contenido de la Regulación de Requerimientos para Estudios de BD y BE actualizada.

CONTENIDO (Capítulos)	CAMBIOS
I.Generalidades	Se incorporan nuevos aspectos
II.Definiciones	Se incorporan nuevos aspectos
III.Requerimientos para ensayos de BD	NO
IV.Requerimientos para ensayos de BE	Se incorporan nuevos aspectos
V.Requerimientos para estudios “in vitro”.	Nuevo
VI.Características generales para el diseño de los Estudios de BD/ BE	Nuevo
VII.Otras Consideraciones	Se incorporan nuevos aspectos
VIII.Bibliografía	Se incorporan nuevos aspectos
IX.Anexos	Se incorporan nuevos aspectos

Como se muestra uno solo de los capítulos revisados no tiene cambios en su contenido y formato y además se incorporan 2 nuevos capítulos a la regulación. En este caso, para el Capítulo IV sobre Requerimientos para Estudios de Bioequivalencia, la actualización se realizó incluyendo cambios de formato y contenido, en el resto de los capítulos (I, II, VII, VIII y IX) a que se hace referencia, solo se realizaron cambios en el contenido, en la mayoría de las ocasiones incluyendo nueva información. En particular entre los Anexos se incluyen el Listado de Productos de Referencia Recomendados por la OMS, las Tablas de los Tamaños de Muestras, según parámetros estadísticos, para mejorar y facilitar el trabajo de los investigadores al confeccionar los protocolos y el algoritmo para establecer la evaluación de riesgo sanitario de los medicamentos.

Finalmente consideramos importante dar a conocer la valoración social y económica de la actualización de esta Regulación que:

- Desde el punto de vista social la temática de los estudios de bioequivalencia implica un tratamiento particular, dado que este tipo de estudios involucra pequeñas cantidades de sujetos, se realizan con productos de los cuales se conoce de antemano su seguridad, y permiten inferir acerca de la posible eficacia de un medicamento genérico. Esta ganancia en el campo ético y social se logra solo con este tipo de ensayos.
- Desde el punto de vista económico y social los medicamentos a los que se les realizan estudios de bioequivalencia bien concebidos y ejecutados, permiten un Registro más ágil y confiable, no solo en el campo nacional, sino en el internacional.
- Facilita a los productores cumplir con los estándares internacionales y nacionales mas actualizados en lo que a estudios de BD y BE se refiere, y esto lleva implícito un valor económico asociado.
- Desde el punto de vista social, cuando se trabaja en el campo regulador la responsabilidad que tiene la ARM para con la sociedad, está dada desde la etapa de investigación - desarrollo de un medicamento, por la protección y seguridad al individuo que participa en los ensayos clínicos, posteriormente por la garantía de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento que se Registra para su comercialización, y en última instancia por la oportunidad del mismo, en el menor tiempo, para así contribuir a darle solución a las situaciones del cuadro de morbimortalidad en nuestro Sistema Nacional de Salud.

Formando parte del cronograma de la implementación de esta Regulación, nos proponemos realizar un Taller de intercambio con la Industria Biofarmacéutica y Especialistas involucrados en esta actividad, en el mes de Abril del presente año.

Bibliografía

21. Concept paper CPMP, Note for guidance on requirements for the evaluation of new adjuvants in vaccines. EMEA
22. Recent developments in adjuvants for vaccines against infectious diseases. *Biomol Eng* 2001 Oct 15;18(3):69-85
O'Hagan DT, MacKichan ML, Singh M. Chiron Corporation, Immunology and Infectious Diseases, 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608, USA. derek_o'hagan@chiron.com
23. F. Verdier "Non-clinical safety assessment of preventive vaccines: Industry perspective"
24. 4th Meetin on novel adjuvants currently in/close to human clinical testing WHO-Organization Mondiale de la Santé Fondation Mérieux, Annency, France 23-25 June 2003.
25. WHO Informal consultation on the preclinical evaluation of vaccines: regulatory perspective, 12-13 December 2002, Geneva.
26. Diamantstein T, Hilleman MR, Humphrey JH, Lagrange P, Mota I, Westphal O, et al. Immunological adjuvants: report of a WHO scientific group. *WHO Tech Rep Ser* 1976;595:1-40.
27. Edelman R. Vaccine adjuvants. *Rev Infect Dis* 1980;2:370-83.
28. Goldenthal KL, Cavagnaro JA, Alving CR, and Vogel FR. Safety Evaluation of vaccine Adjuvants: National Cooperative vaccine Development Meeting Working Group. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 1993, 9, supplement 1: S47-S51.
29. Draft TRS annex 1 Who Guidelines on Clinical Evaluation of Vaccines: Regulatory Expectations
30. "Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de uso humano"
31. Regulación No. 21/2000 "Requisitos para la solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos"
32. Reglamento del CECMED
33. Chapter 21 of the US Code of Federal Regulations [610.15(a)]
34. Vaccine 20 (2002) S18-S23 "Aluminum salts in vaccines—US perspective", Norman W. Baylor*, William Egan, Paul Richman, , Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Office of Vaccines Research and Review, Bethesda, MD, USA.
35. SIT 800, 1990, OMS "Requisitos para difteria, tetano, pertussis y vacunas combinadas"
36. SIT 786, 1989, OMS "Requisitos para vacunas Hepatitis B a partir de técnicas de AND recombinante"
37. Concept paper CPMP, Note for guidance on requirements for the evaluation of new adjuvants in vaccines
38. Concept paper de EMEA, CMPM/swp/465/95 "Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines"
39. Ref: Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines cmpm/swp/465/95)

40. "Current status and future trends in vaccine regulation-USA", Division of vaccines and related products applications, Office of vaccines research and review, CBER, FDA.

REGLAMENTACION

Reglamentación Sanitaria

D.C. Celeste Sánchez, Asesora

La base reguladora del CECMED continua siendo una de las fortalezas de esta Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos en las inspecciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud, tanto para productos biológicos como para medicamentos.

Cada año nuestro centro se propone mejorar la base legal y metodológica para sus funciones de regulación y control mediante el desarrollo e implementación de nuevos documentos reguladores y con la actualización de los existentes para el perfeccionamiento del respaldo con el que se conducen las diferentes actividades en el campo de su competencia.

En el año que concluyó, se incorporaron 11 nuevas disposiciones reguladoras al sistema regulador nacional que está a cargo del CECMED tanto para medicamentos como para diagnosticadores. Las mismas se relacionan a continuación:

1. Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de desinfectantes técnicos para uso hospitalario. Resolución del CECMED No. 78, del 18 de Agosto de 2006.
2. Información Pública que debe Suministrar el CECMED. Particularidades del Resumen de las Características del Producto con Comercialización Autorizada. Resolución del CECMED No. 84, del 28 de Agosto de 2006.
3. Requisitos adicionales a la Resolución 01/02 "Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas". Resolución del BRPS No. 02, del 18 de Julio de 2006.
4. Actualización del procedimiento para el control sanitario de los medicamentos y materias primas relacionadas, decomisados, declarados en abandono u ocupados a personas naturales o jurídicas. Resolución del CECMED No. 90, del 28 de Septiembre de 2006.
5. Regulación 19/06 "Requisitos y procedimientos para la liberación de lotes de productos biológicos". (Actualización de la Regulación 19/00). Resolución del CECMED No. 87, del 28 de Agosto de 2006.
6. Regulación 22/06 "Materiales de referencia para medicamentos". (Actualización de la Regulación 20/00). Resolución del CECMED No. 04, del 19 de Enero de 2006.
7. Regulación 11/06 "Directrices sobre buenas prácticas de distribución de productos farmacéuticos y

materiales". (Actualización de la Regulación 11/98). Resolución del CECMED No. 29, del 19 de Abril de 2006.

8. Regulación 16/06 "Directrices sobre buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos". (Actualización de la Regulación 16/00). Resolución del BRPS No. 01, del 9 de Junio de 2006.
9. Anexo No. 09 de la Regulación 16/06 "Buenas prácticas de fabricación de ingredientes farmacéuticos activos". Resolución del BRPS No. 03, del 18 de Octubre de 2006.
10. Anexo No. 08 de la Regulación 16/06 "Buenas prácticas de fabricación de líquidos y semisólidos". Resolución del BRPS No. 04, del 3 de Noviembre de 2006.
11. Regulación 44-06 "Utilización de símbolos en el rotulado de los diagnosticadores para uso profesional". Resolución del CECMED No. 61, del 12 de Julio de 2006.

Temáticas de Regulación por el CECMED en el año 2007

Para el año 2007 el compromiso consiste en trabajar en las siguientes temáticas para el desarrollo de la reglamentación de medicamentos, productos naturales, desinfectantes técnicos de uso hospitalario y diagnosticadores, siendo las mismas fundamentalmente de continuidad para documentos que iniciaron su elaboración en el 2006 y otros que por primera vez serán abordados:

Actualización :

- Política farmacéutica nacional relacionada con el Control Estatal de los Medicamentos y Diagnosticadores
- Funciones y atribuciones del CECMED
- Reglamento para la aplicación de la Lista Oficial de Precios de los servicios científico-técnicos que presta el CECMED
- Requerimientos para la demostración de intercambiabilidad terapéutica en el registro para los productos farmacéuticos multiorigen
- Reglamento para el Registro de Medicamentos de Uso Humano
- Requisitos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano
- Lineamientos para el Registro Condicionado
- Requisitos para el Registro Sanitario Temporal de Medicamentos
- Requisitos para las Autorizaciones de Uso de Medicamentos Tradicionales Herbarios de Producciones Locales y Dispensariales
- Textos de los materiales de Envase Impresos. Guía sobre Uso de Símbolos en el Rotulado
- Requisitos para las solicitudes de autorización y modificación de ensayos clínicos
- Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia
- Liberación Lotes Productos Biológicos

- Requisitos Generales para el Registro de Diagnosticadores
- Control de Eventos Adversos Consecutivos a la Inmunización
- Materiales de Referencia para Medicamentos

Nuevos Documentos:

- Reglamento para la Selección y manejo de Expertos Externos del CECMED
- Requisitos no clínicos de Comparabilidad de Biológicos
- Guía para la presentación de Asesorías de Investigación a Biológicos
- Requerimientos para la Notificación y el Reporte de Eventos Adversos Graves e Inesperados en los Ensayos Clínicos
- Requisitos para la Liberación de lotes de Diagnosticadores
- Requisitos para la Evaluación del Desempeño de los Diagnosticadores
- Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección de Plantas Medicinales
- Reglamento para el Control Sanitario de las Importaciones de Diagnosticadores
- Clasificación de los Diagnosticadores por Categoría de Riesgo
- Requisitos para la Comunicación Expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, defectos de calidad y actividad fraudulenta de medicamentos durante la comercialización
- Requisitos para la Presentación de Informes Periódicos de Seguridad
- Reglamento del Sistema de Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano durante la Comercialización
- Validación de Métodos Analíticos
- Requisitos para aplicar y/ o diseñar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata
- Modificaciones al Registro de Medicamentos

Garantizar la calidad, seguridad, eficacia e información de los productos bajo el alcance del CECMED y mejorar los mecanismos existentes para la vigilancia y control pre y postcomercialización, constituye el impacto sanitario y el aporte de esta faceta del trabajo que acometemos.

Las regulaciones aprobadas y las que se encuentran en circulación para recopilar criterios sobre los aspectos propuestos pueden ser consultadas en la página WEB del CECMED: www.cecmec.infomed.sld.cu.

VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACIÓN

Resumen de la actividad de vigilancia postcomercialización en el CECMED en el período 2005 – 2006.

Lic. Grethel Ortega Larrea; MSc. Liana Figueras Ferradás

El resultado de la actividad de Vigilancia Postcomercialización de Medicamentos del CECMED en el período 2005 y 2006 se presenta en este trabajo. En la tabla 1 se muestra un resumen estadístico de las principales actividades realizadas.

Tabla 1. Resumen comparativo de actividades de vigilancia años 2005 y 2006.

ACTIVIDADES	2005			2006		
	Nac.	Import.	Total	Nac.	Import.	Total
Investigaciones realizadas	11	5	16	41	13	54
Inspecciones Farmacéuticas Estatales Especiales	5	-	5	5	-	5
Alertas Farmacológicas emitidas	2	1	3	-	5	5
Medidas Sanitarias aplicadas	12	6	18	41	14	55
Cartas de Advertencias	-	-	-	6	-	6
Planes de Aviso	9	1	10	47	14	61
Decomisos	-	-	9	-	-	6
Monitoreos a fabricantes	-	-	-	3	-	3

A continuación se hará un breve análisis de cada una de estas actividades:

Con relación a la cantidad de investigaciones realizadas en la figura 1 se muestra las principales causas de estas investigaciones, siendo la causa principal los problemas debido a las fallas de calidad de los productos.

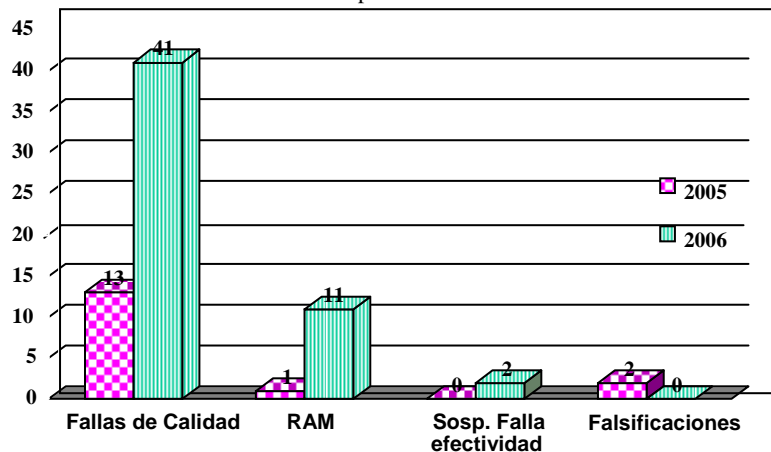


Figura 1. Investigaciones realizadas

Como parte de estas investigaciones fueron realizadas Inspecciones Farmacéuticas Estatales de carácter Especial a diferentes Laboratorios Farmacéuticos, en algunos de ellos en más de una ocasión. Durante las inspecciones se realizó una supervisión general de los procesos de producción y se verificó el cumplimiento de las buenas prácticas, detectándose no conformidades para las cuales cada entidad debía implementar un plan de acciones correctivas.

Fueron emitidas 3 Alertas Farmacológicas en el 2005 y 5 en el 2006, dirigidas fundamentalmente a todo el personal especializado y relacionadas con las precauciones de uso de productos, retiros de producto del mercado y sobre la ocurrencia de eventos tóxicos asociados al consumo de algunos medicamentos.

Como consecuencia de las investigaciones realizadas fue necesario aplicar un grupo de medidas sanitarias las cuales se relacionan a continuación por año de aplicación:

2005

- 15 Retiradas y destrucción de lotes de productos
- 1 Prohibición de uso de lotes de productos
- 1 Extensión de fecha de vencimiento de productos
- 1 Autorizar la distribución y uso con restricciones terapéuticas de productos.

2006

- 40 Retiradas y destrucción de lotes de producto
- 3 Autorización de distribución y uso de lotes de productos
- 2 Retenciones de lotes de productos
- 3 Prohibiciones de uso de lotes de productos
- 1 Suspensión de Fabricación de productos
- 2 Liberación para su uso de lotes de productos.
- 1 Extensión de Fecha de Vencimiento de lotes de productos
- 2 Retiradas para Reproceso lotes de productos
-
- 1 Cierre de Línea de Producción de una empresa

En el año 2006 se incrementó la relación con los subsistemas de vigilancia, principalmente con el subsistema de calidad de QUIMEFA, recibiendo un total 61 planes de aviso con relación a igual período del año anterior (10 planes de aviso). Todos ellos relacionados con retenciones y retiradas inmediatas de productos del mercado.

Con relación a los decomisos, se evidenció una notable disminución de los mismos lo que demuestra la efectividad de las medidas aplicadas con la entrada en vigor de la Resolución 90/2006 Procedimiento para el control sanitario de los medicamentos y materias primas relacionadas, decomisados, declarados en abandono u ocupados a personas naturales y jurídicas.

Un análisis detallado de los problemas detectó que las causas fundamentales de las fallas de calidad han estado estrechamente vinculadas a:

1. Productos que circulan sin Registro Sanitario.
2. Uso de materiales de envase no vigentes.
3. Mezcla de productos.
4. Productos con calidad inferior a los estándares aprobados en el Registro Sanitario.
5. Inadecuada rotación de lotes para distribución, distribución en farmacia de productos con menos de un mes de fecha de vencimiento.
6. Productos conservados en inadecuadas condiciones de almacenamiento.

REGISTRO

BREVE RESUMEN ESTADISTICO DE LOS TRAMITES DE REGISTRO SANITARIO 2006

Tabla 1. SOLICITUDES RECIBIDAS.

Tipo de Trámite	2006		
	Rec	Acept.	% Acept
NS	425	303	71.2%
REN	106	80	75.4%
MOD	229	215	93.8%
SUB TOTAL	760	598	78.6%
ACT	195	172	88.2%
ACT E	190	179	94.2%
SUB TOTAL	1145	949	82.8%
AEC	37	35	94.5%
MOD/AEC	25	23	92%
TOTAL	1207	1007	83.4%

NS: Nueva Solicitud
 MOD: Modificación a Ensayos Clínicos
 REC: Recibidos APRO: Aprobados
 ACT: Autorización Comercialización Temporal
 ACT E: Autorización Comercialización Especial.
 REN: Renovación.

Tabla 2. EMISIÓN DE CERTIFICACIONES DE REGISTRO, AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLÍNICO Y MODIFICACIÓN DE ENSAYO CLÍNICO.

Tipo de Trámite	Med	Biol	Diags	Nat	Desinf	Total
NS	191	5	18	2	2	218
REN	71	4	5	-	-	80
MOD	64	109	16	-	-	192
SUBTOTAL	325	118	39	2	2	489
ACT	164	-	6	-	-	170
AEC	3	21	-	-	-	24
MOD/AEC	1	16	-	-	-	17
TOTAL	493	155	45	2	2	700

Tabla 3. PRODUCTOS REGISTRADOS

REGISTROS	NACIONALES	EXTRANJEROS	TOTAL
MEDICAMENTOS	30	161	191
BIOLOGICOS	4	1	5
NATURALES	1	1	2
DIAGNOSTICADORES	-	2	2
TOTAL	8	10	18
	43	175	218

REGIS.	MEDIC.	BIOL.	NAT.	DIAG.	DESIN.	TOTAL
POLO CIENTÍFICO	10	4	-	-	7	21
QUIMEFA	20	-	1	-	1	22
OTROS	-	-	-	-	-	-
EXTRANJERO	161	1	1	2	10	175
TOTAL	191	5	2	2	18	218

Tabla 4. SOLICITUDES DE AUTORIZACIONES DE IMPORTACIONES OTRAS CERTIFICACIONES.

SOLICITANTES	SOLICITUDES RECIBIDAS		SOLICITUDES APROBADAS
	Recibidas	Cant de Prod	Emitidas
MEDICUBA	794	1264	720
TURISMO Y SALUD	374	2102	374
EMIAT	20	117	20
EMED	15	16	15
CIREN	23	180	22
FARMACUBA	174	197	174
EMIDICT	12	32	12
CIMEX	-	-	-
SERVICEX	-	-	-
OF. HISTORIADOR	9	12	9
TECNO IMPORT	5	36	5
TOTAL	1426	3956	1351

Tabla 5. DONACIONES

	REC	APRO	EMIT
MEDICAMENTOS	77	77	77
BIOLOGICOS	1	1	1
DIAGNOSTICADORES	-	-	-
NATURALES	-	-	-
TOTAL	78	78	78

Un panel de la FDA respalda la vacuna contra el cáncer de próstata.

Aprueban una vacuna Provenge, que pretende prolongar la supervivencia de los pacientes con el mortal cáncer de próstata con metástasis.

Fuente: HealthDay News/HispaniCare), 30/03/07

Tabla 6. CERTIFICACIONES EMITIDAS según ESQUEMA OMS Y OTRAS CERTIFICACIONES

<i>CERT</i>	<i>MED</i>	<i>NAT</i>	<i>BIOL</i>	<i>DIAG</i>	<i>TOTAL</i>
<i>Certificacion.Pprodoductos Farmacéuticos</i>	123	-	328	-	451
<i>Cetificación Estado de Producto</i>	-	-	-	-	-
<i>Certificado Libre Venta</i>	-	-	-	-	-
<i>Certificado Buenas Prácticas</i>	14	-	327	-	341
<i>Diagnosticadores</i>	-	-	-	46	46
<i>Liberación Lotes</i>	1	-	898	9	908
<i>Otras Certificaciones</i>	-	-	184	-	184
<i>TOTAL</i>	138	-	1737	55	1930

ACTUALIDADES

Irán dice haber hallado una cura para el sida. 08/02/07.

Tras siete años de duro trabajo, científicos iraníes han presentado el sábado una medicina de hierba que cura el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

La medicina, llamada "IMOD", es completamente efectiva y segura, no se tienen efectos secundarios comprobados"

Fuente: Agencia de noticias iraní Fars 08/02/07