

Regulación y Control Productos Biológicos & Biotecnológicos en Cuba. Papel del CECMED como ARN



VII eamí,
15-17 de octubre, 2008
Cancún, México.

Regulación y Control de Productos Biológicos & Biotecnológicos en Cuba.

Temas a tratar:

- **Biológicos/Biotecnológicos. Características.**
- **La Biotecnología en Cuba.**
- **Regulación de medicamentos en Cuba.**
- **CECMED. Estructura y funciones.**
- **Regulación de productos Biológicos/Biotecnológicos.**
- **Proceso OMS de Precalificación ARN/Vacunas.**
- **Nuevos retos.**

Biológicos/Biotecnológicos. Características.

TERMINOLOGÍA

En Cuba los productos Biológicos y Biotecnológicos son considerados bajo un mismo concepto:

BIOLOGICOS



Biológicos/Biotecnológicos. Características.

TERMINOLOGÍA

Medicamento biológico:

Medicamentos que se derivan de organismos vivos (desde microorganismos normales o genéticamente modificados a fluidos y tejidos derivados de diversas fuentes animales o humanas, presentando con frecuencia una estructura molecular compleja.

Requieren consideraciones especiales de calidad debido a la naturaleza biológica de: los materiales de partida, el proceso de fabricación y/o los métodos de ensayo necesarios para caracterizar los lotes de estos productos.

Comité Expertos en Biológicos. SIT 858. OMS



CECMED

CENTRO PARA EL CONTROL ESTADAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

Biológicos/Biotecnológicos. Características.

TERMINOLOGÍA

Biológico: Producto utilizado para la prevención, tratamiento o diagnóstico de enfermedades (anticuerpos monoclonales) obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos.

Productos biológicos: incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos monoclonales, etc.

Fuentes y métodos de producción: cultivo de células de microorganismos, extracción a partir de tejidos biológicos, técnicas del ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma, propagación de microorganismos en embriones o animales, etc.

Biológicos/Biotecnológicos.

Características

- ✓ Presentan problemas particulares con respecto a calidad, seguridad y eficacia.
- ✓ Alta complejidad molecular.
- ✓ Difíciles de caracterizar por métodos físico químicos.

Ej. UK – Biológicos: Sustancia usada en medicina que su pureza o potencia no pueden, en opinión de la Secretaria de Estado, ser adecuadamente evaluada por métodos físico químicos.

Biological Standards Act. 1975

- ✓ Materiales de partida y/o procesos de producción varían según su naturaleza.
- ✓ Requieren métodos de ensayo para su caracterización: ensayos biológicos, potencia, inmunogenicidad, seguridad.



CECMED

CENTRO PARA EL CONTROL ESTADAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

Biológicos/Biotecnológicos.

Características

- ✓ Se diferencian de los medicamentos químicos:
 - *Presentan problemas particulares con respecto a calidad, seguridad y eficacia.*
 - *Alta complejidad molecular.*
 - *Difíciles de caracterizar por métodos físico químicos.*
- ✓ La consistencia de producción es de capital importancia.
- ✓ Cambios mayores y menores de producción pueden dar lugar a efectos adversos.
- ✓ Productos de diferentes lotes no difieren en su seguridad y eficacia demostrada en ensayos clínicos.

La Biotecnología en Cuba

CNGM



CIM



CIGB



I. FINLAY



CENIC



CIE



52 instituciones



CENPALAB



BioCen



CENSA





CECMED

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

La Biotecnología en Cuba.

Características

Polo Científico del Oeste de la Habana.

Instituciones	52
Trabajadores	30 585
Universitarios	11 115
Instituciones principales	10
Trabajadores	> 5700
Profesionales I + D	1059
Doctores en Ciencias (PhD)	178



CECMED

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

La Biotecnología en Cuba

Características

- **Gobierno inversionista principal.**
- **Científicos y profesionales cubanos.**
- **Estrategia de ciclo cerrado:**
investigación/desarrollo/producción/comercialización.
- **Colaboración nacional vs competencia individual**
- **Empresas comerciales / instituciones científicas y de producción.**
- **Principal prioridad: mercado nacional.**
- **Atención a oportunidades del mercado internacional**
- **Competencia internacional:**
calidad, volúmenes productivos, costo, novedad.

Productos	Obt. Molécula	Eval. Pre-Clinica	Ens. Clín. Inicial	Ens. Clín. Avanzado	Registrado
IFN alfa y gamma					
IFN + Ribavirina					
SKr					
Egf					
Anti CD3 MAB (T3 _{mu})					
Eritropoetin (EPO)					
G-CSF					
ACM in vitro p/ hemoclasificación (Labex)					
ACM in vitro p/ subp. Linfoides (Labex)					
Anti-EGF-R MAB (hR3)					
EPO sin Albúmina					
EGF Vaccine					
(NeuGc) NGM3 Vaccine					
Idiotypic Vaccine 1E10					
Re ¹⁸⁸ hR3 MAB (RAIT)					
Re ¹⁸⁸ -C5 MAB (RAIT)					
Anti-CD6 MAB (T1 _{hu})					
VSSP					
Muteinas IL-2					
EGF/TGF Vaccine					
PanHer Vaccine					
Anti-anti-LDLox					

Productos	Obt. Molécula	Eval. Pre-Clinica	Ens. Clín. Inicial	Ens. Clín. Avanzado	Registrado
Anti CD3 MAB (T3q)					
HER-1 Vaccine					
rec-P3 MAB					
rec-B7 MAB					
hu-14F7 MAB					
Anti-IL2 MAB					

Pegilación de biomoléculas como: IFN, EPO, G-CSF

Peg-Intron (Schering) . IFN alfa 2b. 19/01/2001

Pegasys (Roche). IFN alfa 2a. 16/10/2002

Neulasta (Amgen). Pegfilgrastim o PEG-G-CSF. 31/01/2002

Peginterferon (Roche). IFN alfa 2a. 04/06/2004

<http://www.fda.gov>

(access data)



Productos & Proyectos / Vacunas

Vacunas	Investigación	Estudio Clínico	Registro
1. Meningocóccica BC			
2. Hepatitis B (HB)			
3. Tetánica			
4. Leptospirósica			
5. Tifoídica (Vi)			
6. <i>Haemophilus influenzae</i> Tipo b (Hib)			
7. Diftérica - Tetánica (DT) niños			
8. Difteria-Tetános-Pertussis (DTP)			
9. Tetravalente (DTP-HB)			
10. Pentavalente 4+1 (DTP-HB+Hib)			
11. DT para adultos			
12. Meningocóccica AC			
13. Cólera atenuada			
14. Meningocóccica C conjugada			
15. Terapéutica antihepatitis B			
16. Terapéutica antihepatitis C			
17. HB – Hib			
18. Terapéutica antihepatitis B nasal			

Productos & Proyectos / Vacunas

Vacunas	Investigación	Desarrollo	Estudio clínico
19. Pentavalente en un solo vial			
20. DPT - Hib			
21. Meningocócica ACW135			
22. Meningocócica ACYW135			
23. Meningocócica recombinante			
24. Dengue			
25. Neumocócica			
26. Cólera inactivada			
27. Leptospira			
28. Tuberculosis			
29. Pertussis acelular			
30. Leishmania			
31. Salmonella			

Vacunas incluidas en el Programa Nacional de Inmunizaciones



Importadas

Producción Nacional

- AT
- TT
- BC
- DT
- DTP
- HB
- Hib
- DTP-HB
- DTP-HB + Hib

El Estado Cubano:

Regula la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos al amparo de la Ley 41 de 1983, Ley de la Salud Pública y su Reglamento.

Así mismo Acuerdo No. 2840 Comité Ejecutivo del Consejo de Ministros/Atribuciones y funciones del MINSAP

- Ejercer el control y la vigilancia sanitaria de todos los productos que pueden tener influencia sobre la salud humana.
- Regular y Controlar la investigaciones en seres humanos.
- Ejercer la evaluación, registro, regulación y control de los medicamentos, diagnosticadores y equipos médicos.

Registro de Medicamentos = Autorización de Comercialización

El Reglamento para el Registro de Medicamentos de uso humano en la República de Cuba.

Resolución Ministerial No. 169/2000 Versión actualizada.

REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS EN CUBA

CATEGORIAS de los Medicamentos. Vigente

Requisitos de Registro

- A. Sustancia químicamente definida, desconocida, nueva sustancia obtenida por síntesis química, fermentación, aislamiento de fuentes naturales, biotecnología, nuevos ésteres o sales de sustancias activas existentes en el mercado, nuevo en el país y en el mundo.**
- B. Nueva asociación de principios activos conocidos en nuestro país y/o en el extranjero.**
- C. Medicamentos con uno o más de un principio activo que se emplean por primera vez en Cuba, pero son de uso reconocido en el extranjero.**
- D. Medicamentos con uso nacional establecido, elaborado con una nueva formulación y/o un nuevo fabricante.**

REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS EN CUBA

CATEGORIAS de los Medicamentos. Propuesta

Nuevos medicamentos:

En su carácter más general comprenden todos los medicamentos terminados para el empleo en la medicina humana, tanto los que se utilizan por primera vez en Cuba, como los de uso conocido en el país y que se elaboren por un nuevo fabricante.

De acuerdo a su grado de novedad se clasifican en las siguientes categorías:

REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS EN CUBA

CATEGORIAS de los Medicamentos. Propuesta

Productos nuevos: Se agrupan en tres categorías:

Categoría A: Medicamento o producto biológico de producción novedosos en el país y en el extranjero cuyo ingrediente farmacéutico activo no se encuentra aprobado en Cuba.

Categoría B: Medicamento y producto biológico cuyo principio activo se encuentra aprobado en Cuba, pero se presenta una formulación de liberación modificada, una nueva vía de administración, nueva forma farmacéutica, nueva sal de un principio activo aprobado, nueva concentración que no se ajusta al rango posológico aprobado o una nueva asociación de principios activos aprobados.

Categoría C: Medicamento de producción y producto biológico de importación, multiorigen cuyo ingrediente farmacéutico activo no se encuentra aprobado en Cuba, pero son de uso reconocido en otros países.

REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS EN CUBA

CATEGORIAS de los Medicamentos. Propuesta

Productos conocidos: Se agrupan en dos categorías:

Categoría D: Producto biológico de producción nacional cuyo principio activo se encuentra aprobado en Cuba, pero se presenta por un nuevo titular y/o fabricante.

Categoría E: Medicamentos de producción nacional e importación y producto biológico de importación que se presenta con el mismo ingrediente farmacéutico activo, forma farmacéutica, dosis e indicaciones de otro producto ya registrado en Cuba.

Cuba: Regulación Sanitaria

Ministerio de Salud Pública

BURÓ REGULATORIO PARA LA PROTECCIÓN DE LA SALUD (BRPS)

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria encargada por el Ministerio de Salud Pública para garantizar la protección de la salud de la población ejerciendo el control sanitario sobre los productos y servicios objeto de vigilancia sanitaria.

Resolución 228 / 96 Ministerio de Economía y Planificación

Resolución 132 / 96 Ministerio de Salud Pública

MINISTRO DE SALUD PÚBLICA

**BURÓ REGULATORIO
PARA LA PROTECCIÓN DE LA SALUD**

CECMED

CDF

CCEEM

INHA

Dependencias Provinciales

**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS
MEDICAMENTOS (CECMED)**

AUTORIDAD REGULADORA NACIONAL DE MEDICAMENTOS DE CUBA



El CECMED:

Creado el 21 de Abril de 1989 con el objetivo de centralizar y desarrollar las acciones para el control de calidad de los medicamentos.

Mandato:

Realizar una evaluación integral de la relación riesgo beneficio de los medicamentos.

ALCANCE

- **Medicamentos / Productos Biológicos**
- **Diagnosticadores**
- **Sangre y hemoderivados**
- **Células, órganos y tejidos**
- **Terapia génica**
- **Radiofármacos/productos radioactivos de uso médico.**
- **Productos naturales y Homeopáticos**
- **Desinfectantes sanitarios**

CECMED. Estructura

La estructura de trabajo ha sido adaptada de acuerdo a las seis funciones básicas de OMS

Autorizaciones Sanitarias



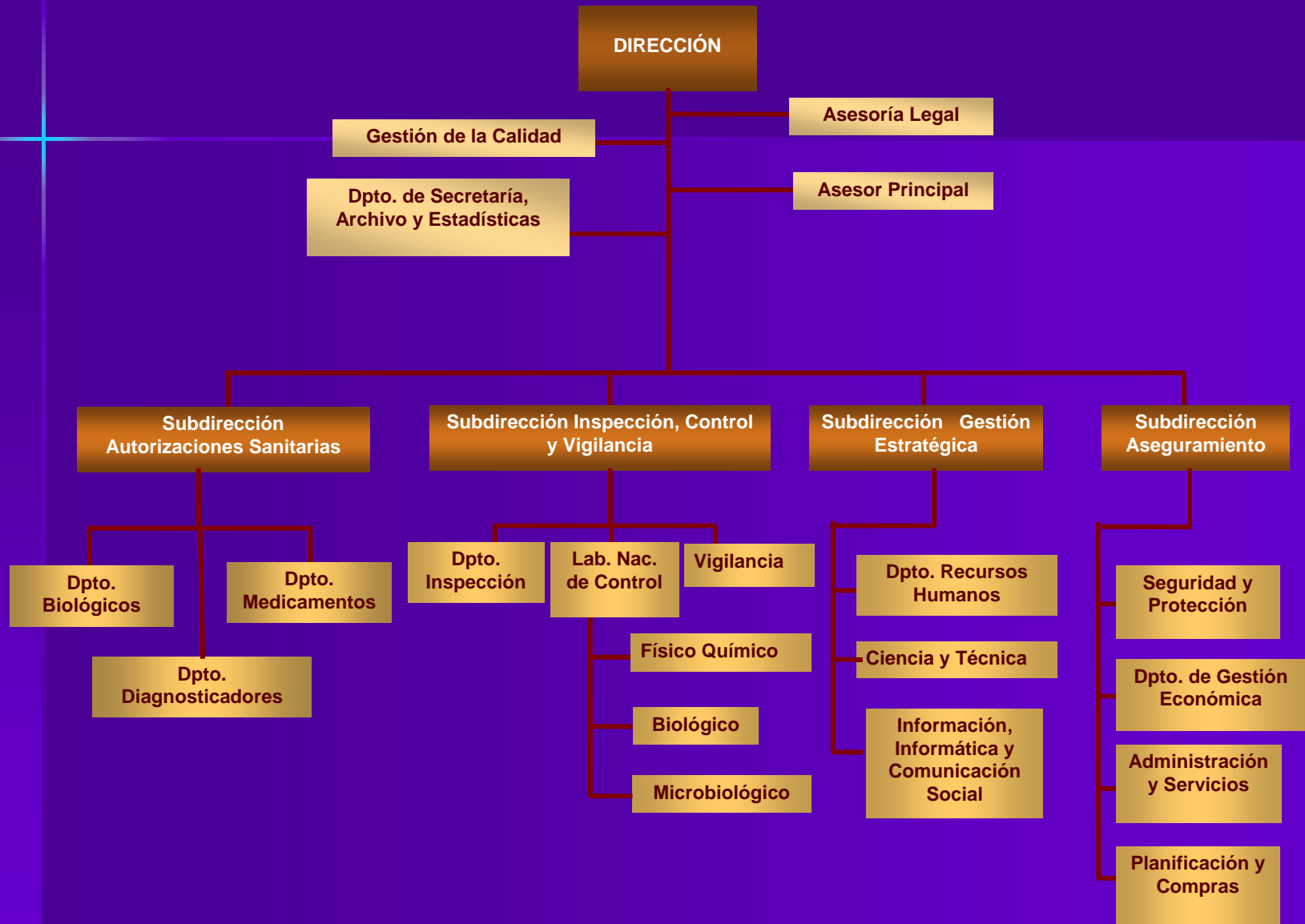
- Registro Sanitario
- Evaluación / Aprobación de Ensayos Clínicos
- Liberación de Lotes

Inspección, Control & Vigilancia



- Laboratorios de Control de Calidad
- Inspección farmacéutica
- Vigilancia Postcomercialización

ESTRUCTURA FUNCIONAL CECMED



REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS EN CUBA

CECMED. FUNCIONES BÁSICAS

- ✓ **Sistema Regulador.**
- ✓ **Registro Sanitario/Autorización de comercialización.**
- ✓ **Liberación de Lotes de vacunas y biológicos.**
- ✓ **Autorización/Inspección y Control de Ensayos Clínicos.**
- ✓ **Inspección de Buenas Practicas y Licencias Sanitarias.**
- ✓ **Ensayos de Laboratorio/Físico-Químico, Microbiológicos y Biológicos.**
- ✓ **Vigilancia postcomercialización.**

***Sistema Gestión de la Calidad ISO 9000:2000
Certificado por ONN/Cuba y AENOR/España***



CECMED

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

Regulación de productos Biológicos/Biotecnológicos

Principios Básicos:

- Regulación apropiada para minimizar riesgos y maximizar beneficios.
- Proteger a pacientes y población contra efectos adversos inaceptables y productos ineficaces.
- Asegurar los beneficios científicos de la innovación tecnológica y el conocimiento. No obstaculizar el desarrollo.
- Medidas reguladoras desde la I + D. Etapas tempranas.
- Aplicación de Guías sobre producción y control de calidad (CECMED, OMS, ICH, EMEA, FDA)
- Decisiones basadas en criterios científicos.



CECMED

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

Regulación de productos Biológicos/Biotecnológicos

Base Legal y reglamentaria

- Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano; 2000 (en revisión).
- Reglamento para la Inspección Farmacéutica Estatal; 2002 (revisado y actualizado).
- Requisitos para el Registro, Renovación y Modificación de Medicamentos de Uso Humano; 2000 (en revisión). Este documento cuenta con varios Anexos específicos, que aplican a cada tipo o clase de producto.
- Regulación No. 30 – 2002/Requisitos para las solicitudes de inscripción en el registro de medicamentos de uso humano de productos alergénicos.
- Regulación No. 27 – 2000/Requerimientos para ensayos clínicos fase I y II con productos en investigación destinados al tratamiento de cáncer y sida.



CECMED

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

Regulación de productos Biológicos/Biotecnológicos

Base Legal y reglamentaria

- Regulación No. 21 – 2000/Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos (en revisión).
- Regulación No. 26 – 2000/Requerimientos para el manejo y uso de productos en investigación en los ensayos clínicos y responsabilidades de las partes.
- Regulación No. 31 – 2002/Requisitos para la inscripción en el registro de medicamentos de las vacunas suministradas por las Agencias de las Naciones Unidas.
- Regulación No. 17 – 2000/Control de los eventos adversos consecutivos a la vacunación (en revisión).
- Regulación No. 19 – 2006/Requisitos y procedimientos para la liberación de lotes de productos biológicos (revisada y actualizada).



CECMED

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

Regulación de productos Biológicos/Biotecnológicos

Base Legal y reglamentaria

- Marco de regulaciones relacionadas con la sangre y el plasma (hemoderivados).
- Regulación No. 23 – 2000/Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos.
- Regulación No. 24 – 2000/Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de nuevos ingredientes farmacéuticos activos.
- Regulación No. 25 – 2000/Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos.
- Regulación No. 14-1998/Textos para materiales de envase impresos e información para medicamentos de uso humano de producción nacional (en revisión).
- Regulación No. 33 – 2003/Cambios al proceso de producción de productos biológicos registrados. Comparación de productos biológicos.



CECMED

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

Regulación de productos Biológicos/Biotecnológicos

Base Legal y reglamentaria

- Circular No. 09 – 2002/Adquisición de vacunas (revisada y actualizada).
- Regulación No 40-2006/Requisitos Químicos-Farmacéuticos y Biológicos para el Registro de Productos Biofarmacéuticos obtenidos a partir de plantas transgénicas.
- Regulación No. 45 – 2007/Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos.

Otros documentos reguladores

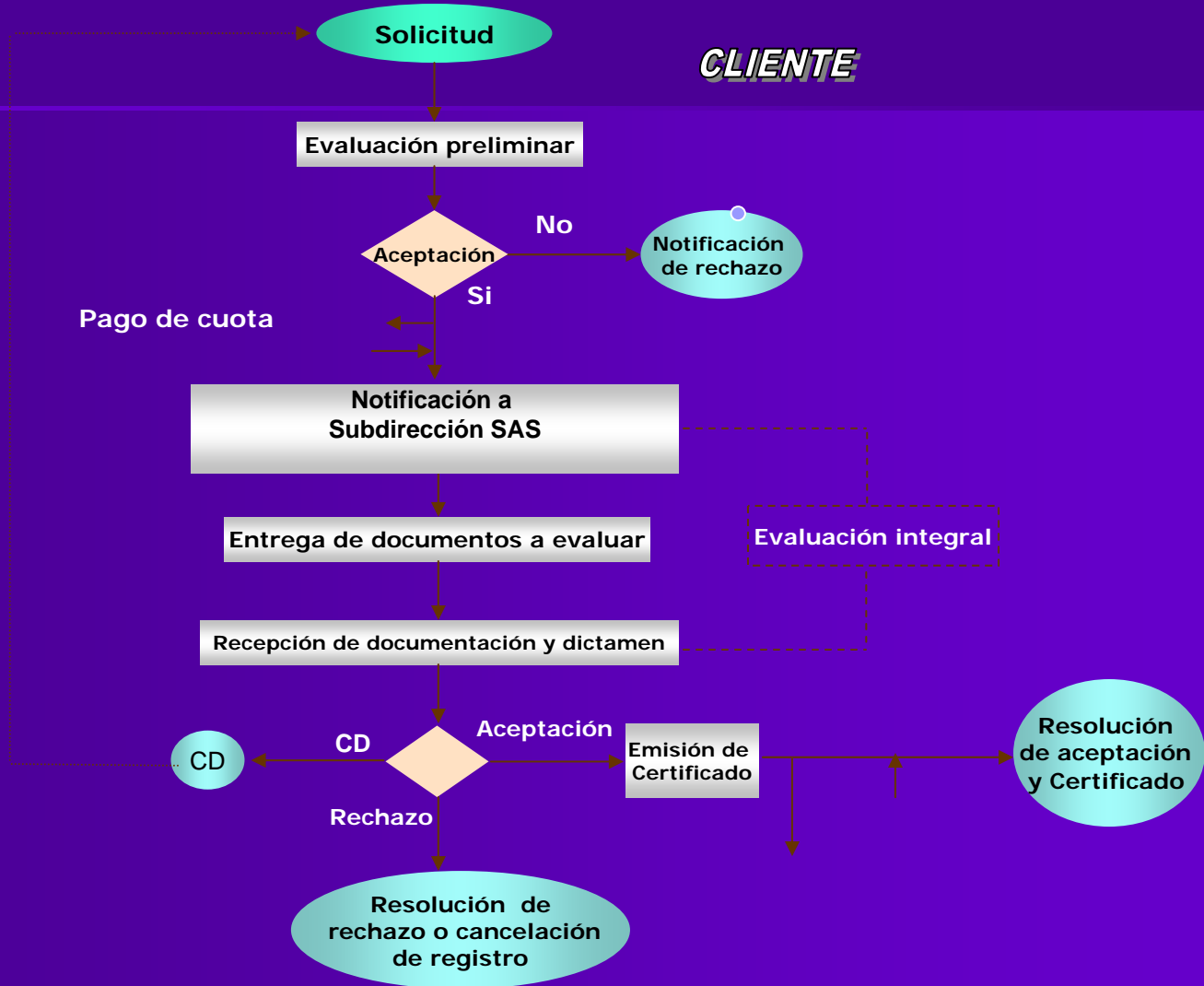
www.cecmed.sld.cu

www.infomed.scl.cu/servicios/medicamentos/CECMED

Regulación de productos Biológicos/Biotecnológicos

PNOs (SOPs)	Denominación
06.006	Evaluación de la información administrativa, química farmacéutica y biológica de las solicitudes de trámites para el registro de los productos biológicos
06.008	Metodología para la evaluación preclínica de solicitudes de modificación al Registro de Medicamentos.
06.009	Metodología para la evaluación preclínica de solicitudes de autorización de inicio y modificación de ensayo clínico.
06.012	Elaboración de los proyectos para las certificaciones de Inscripción, Renovación y Modificación de trámites en el Registro de productos biológicos.
06.013	Evaluación y codificación de formatos para textos y materiales de envase impresos e información de medicamentos en productos biológicos.
06.014	Elaboración del Plan de Evaluación de trámites de registro del Dpto. de Biológicos.
06.015	Control de la documentación en la Subdirección de SAS.

Recepción y entrega de trámites regulatorios



REGULACIÓN DE VACUNAS. Metas de la OMS

Asegurar que el 100% de las vacunas usadas en los Programas Nacionales de Inmunización tienen **CALIDAD** asegurada.

Definición de **VACUNAS CON CALIDAD ASEGURADA:**

- Vacunas y productores precalificados OMS.
- Autoridad Reguladora Nacional (ARN) independiente.
- ARN totalmente funcional.
- Capacidad/investigar y resolver problemas relacionados a las vacunas.





CECMED

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

Proceso OMS de Precalificación ARN / Vacunas **EVALUACIÓN SEGÚN INDICADORES OMS**

Fecha	Objetivo	Resultados
2000	Evaluación del CECMED como parte del proceso de precalificación de la Vacuna Antihepatitis B recombinante	<i>Desempeño Satisfactorio</i> Todas las funciones están implementadas y la OMS reconoce la capacidad de regulación del CECMED
2002	Seguimiento	<i>Desempeño Satisfactorio</i>
2003	Evaluación integral de ARM para Vacunas	<i>Desempeño Satisfactorio</i>
2004	Evaluación integral de ARM para Medicamentos	<i>Desempeño Satisfactorio</i>
2005	Seguimiento	<i>Desempeño Satisfactorio</i>

Impacto evaluación de OMS / CECMED

- **Consolidación del CECMED como ARN y mayor soporte para todos los productos en el mercado cubano.**
- **Mayor apoyo gubernamental a las actividades del CECMED.**
- **Participación de especialistas del CECMED en curso de GTN/OMS.**
- **Capacidad de colaboración con OMS/OPS y otras ARNs:**
 - **Participación de expertos del CECMED como parte del equipo OMS para evaluaciones de ARNs.**
 - **Participación en elaboración y revisión de guías y herramientas de OMS.**
 - **Participación de expertos del CECMED como parte de la Red OMS de ensayos clínicos.**

En colaboración con OPS

- Coordinación del Grupo de trabajo sobre vacunas de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. (PARF)
- Colaboración en el proceso de precalificación de Medicamentos.
- Contribución con OPS y las ARNs en Latinoamérica con cursos de entrenamiento de las funciones reguladoras básicas. (15 países / 68 participantes)

Ejemplos del impacto de las evaluaciones OMS en el desempeño regulador del CECMED

Colaboración con OMS en la evaluación de otras ARNs

Año	ARN
2003	FDA, China
2003	Tailandia
2004	India
2004	COFEPRIS, México
2006	AIFA, Italia
2007	HPB, Canada

Regulación Biológicos/Biotecnológicos

Desafíos

Sistemas nuevos = resultados I + D.

Ej. Productos derivados de plantas. AcM de Tabaco.

Reconocimiento y trato adecuado a problemas científico /técnico en etapas tempranas de I + D de productos y técnicas.

Garantizar bases de datos científicas disponibles sobre las cuales tomar decisiones.

Posición regulatoria /avances científicos / dimensión internacional.

ANR / Industria. Dialogo y concertación estratégica.

Transferencia de Tecnologías.

Ej. Cuba/Brasil (Comité Técnico Regulatorio/ANVISA-CECMED)

Regulación Biológicos/Biotecnológicos

Desafíos

Tecnologías emergentes/Terapias de avanzada

- Genómica
- Farmacogenética
- Terapia Génica y celular
- Anticuerpos Monoclonales
- Vacunas Terapéuticas
- Convergencia agro farmacéutica
- Bioinformática
- Nanotecnologías

Productos Biosimilares



MUCHAS GRACIAS