

REPÚBLICA DE CUBA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

REGULACIÓN No.55/2011

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO CONDICIONAL DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.

Contenido

1. Generalidades.....	3
2. Definiciones.....	3
3. Información requerida para solicitar el Registro Sanitario Condicional.....	4
4. Requerimientos para otorgar el Registro Sanitario Condicional.....	5
5. Del Registro Sanitario Condicional otorgado.....	5
6. De la obtención del Registro Sanitario.....	6
7. Bibliografía.....	8

1. Generalidades.

- 1.1. La Resolución 321/2009 "Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano" (en lo adelante Reglamento), establece que el Registro Sanitario es la autorización expedida por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en forma abreviada CECMED, Autoridad Reguladora de Medicamentos de la República de Cuba, para comercializar un determinado medicamento de uso humano en el territorio nacional. Esta autorización es emitida una vez evaluada como satisfactoria la calidad, seguridad y eficacia del medicamento y luego de comprobar mediante inspección, el cumplimiento del fabricante con las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes.
- 1.2. Este Reglamento establece también la posibilidad de otorgar, de manera excepcional para determinados medicamentos, el registro supeditado al cumplimiento de ciertas condiciones, sobre la base de la presentación de información íntegra de calidad y no clínica y de evidencias clínicas de farmacología humana y exploración terapéutica, de las cuales se demuestre un balance riesgo/beneficio favorable. En estos casos, el CECMED otorgará un Registro Sanitario Condicional, en forma abreviada RSC.
- 1.3. El Registro Sanitario Condicional (RSC) es aplicable a medicamentos, incluidos los productos biológicos que clasifiquen en una de las categorías siguientes:
 - a) Prometan ventajas sustanciales sobre otros disponibles y que serán empleados en la terapia de enfermedades que ponen en riesgo la vida del paciente o sean mortales y que posean marcadores diferidos de eficacia.
 - b) Sean empleados en el tratamiento prevención o diagnóstico de enfermedades raras.
 - c) Destinados al tratamiento de enfermedades o condiciones de salud para las cuales no existe un método adecuado de diagnóstico, prevención o tratamiento en el país, sobre la base de un análisis caso a caso.
- 1.4. Los requisitos establecidos en este documento son aplicables a Medicamentos y Productos Biológicos de producción nacional o importación, clasificados en las categorías A o B de acuerdo al Reglamento, que se comercialicen en el país y cumplan con lo establecido en el apartado 1.3.
- 1.5. Si un medicamento o producto biológico no clasifica claramente en el apartado 1.3, debe ser analizado caso a caso con el CECMED, de acuerdo a los procedimientos establecidos.
- 1.6. El otorgamiento del RSC estará sujeto a las condiciones que se establezcan como resultado de la evaluación de las evidencias que se presenten en la solicitud de registro.
- 1.7. Este documento normativo es una regulación complementaria a los Requisitos de Registro vigentes.

2. Definiciones.

- 2.1. **Enfermedad rara:** Una enfermedad es considerada rara o de baja prevalencia cuando la padecen entre 6 y 10 personas por cada 10 000 habitantes. ^{OMS}
- 2.2. **Medicamento de uso humano:** Toda sustancia natural o sintética o mezcla de éstas que se destine a la administración en el hombre con fines de curación, alivio, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas, para el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre.

- 2.3. **Producto Biológico:** Producto utilizado para fines de la prevención (vacunas), del tratamiento (citoquinas, hormonas) o del diagnóstico *in vivo* (anticuerpos monoclonales) de ciertas enfermedades, obtenido a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Los 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 y otros. Las fuentes y métodos de producción son variados, tales como 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.
- 2.4. **Registro Sanitario:** Autorización expedida por el CECMED para comercializar un determinado medicamento de uso humano en el territorio nacional, una vez evaluada como satisfactoria su calidad, seguridad y eficacia, así como las características de su fabricante.
- 2.5. **Registro Sanitario Condicional:** Autorización sanitaria emitida por el CECMED para determinados tipos de medicamentos, sujeto a ciertas restricciones y supeditado al completamiento de la información clínica, por parte del titular del Registro.

3. Información requerida para solicitar el Registro Sanitario Condicional.

- 3.1. Los lineamientos establecidos en las disposiciones reguladoras vigentes para la presentación de la solicitud de registro, serán aplicables para las solicitudes de RSC.
- 3.2. Se presentará además una carta con información detallada de los aspectos mencionados a continuación, que demuestre que el producto puede ser tributario de esta modalidad de registro y cumple con lo referido en el presente documento.
 - a) Necesidad del producto en el Sistema Nacional de Salud.
 - b) Estado epidemiológico y características de la enfermedad.
 - c) Estado del marco terapéutico actual.
 - d) Nivel de desarrollo del producto.
- 3.3. Durante el proceso evaluativo, el CECMED podrá convocar al solicitante para que presente la estrategia seguida durante las etapas de investigación-desarrollo del producto, haciendo énfasis en aquellos aspectos que avalan la solicitud y analizar aspectos específicos resultantes de la evaluación de la documentación, lo cual será previamente comunicado al solicitante.
- 3.4. El expediente contentivo de la documentación de RSC incluirá información correspondiente a los capítulos de Información Administrativa, Información Químico-Farmacéutica y Biológica, Información Preclínica (No Clínica) e Información Clínica de acuerdo a lo establecido en los requisitos de registro vigentes.
 - a) La documentación Químico-Farmacéutica y Biológica incluirá información sobre el ingrediente farmacéutico activo (IFA) y del producto terminado.
 - b) La documentación No Clínica será lo suficientemente exhaustiva, para permitir avizorar los riesgos del uso del medicamento e incluirá información sobre:
 - Farmacología (identificación y validación del indicador diferido de eficacia y demostración respuesta favorable sobre el curso de la enfermedad en modelos animales; demostración de la representatividad y relevancia del indicador diferido de eficacia en el contexto clínico).

- Estudios cinéticos.
 - Toxicología.
- c) La información Clínica incluirá evidencias de los estudios de:
- Farmacología Humana (resultados de evaluación de tolerancia; farmacocinética y farmacodinamia; metabolismo de las drogas e interacciones; estimación de la actividad).
 - Exploración terapéutica (resultados de uso en la indicación diana; estimación del régimen de dosis; bases para posteriores diseños confirmatorios).
- 3.5. Deberá presentarse además:
- a) El cronograma y protocolo para la ejecución del (los) ensayo(s) clínico(s) de Confirmación Terapéutica (confirmar eficacia; establecer perfil de seguridad; bases para relación riesgo/beneficio).
 - b) El programa de manejo de riesgos y cronograma para la vigilancia post-comercialización activa, según se establece en las disposiciones reguladoras vigentes
- 3.6. En el caso de productos de importación, deberán presentarse: Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Venta y Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) emitidos por las autoridades de salud del país de origen y oficializado por la Embajada Cubana correspondiente.

4. Requerimientos para otorgar el Registro Sanitario Condicional.

- 4.1. El RSC será otorgado siempre y cuando se cumplan los siguientes requerimientos:
- a) El balance riesgo – beneficio del producto es favorable.
 - b) Siempre que se de respuesta a necesidades específicas, tanto terapéuticas como de diagnóstico de la población.
 - c) El beneficio para la salud pública, por la disponibilidad inmediata del medicamento, supera el riesgo inherente al hecho de no contar con toda la información detallada del mismo.
 - d) El solicitante se compromete a la presentación de los resultados del estudio clínico de confirmación terapéutica y vigilancia activa post-comercialización, en correspondencia con el cronograma aprobado.

5. Del Registro Sanitario Condicional otorgado.

- 5.1. El RSC será otorgado una única vez y su vigencia puede ser menor que la establecida en el reglamento (entre 1-5 años) y estará en correspondencia con el cronograma aprobado por el CECMED para la presentación de la información del (los) estudio(s) clínico(s) de confirmación terapéutica y del cronograma de vigilancia activa post-comercialización.
- 5.2. EL RSC podrá ser renovado sólo en casos excepcionales (enfermedades raras o de baja incidencia), cuando no haya sido posible completar el estudio clínico de confirmación terapéutica, en el plazo de tiempo previamente acordado con el CECMED. El análisis se hará caso a caso y el solicitante deberá presentar un informe detallado de la ejecución de los compromisos contraídos, así como la propuesta del nuevo cronograma, tanto para el estudio de confirmación terapéutica como para la vigilancia activa post-comercialización.

En este caso, se cumplirá con los requerimientos detallados en acápite 7.1 con relación al plazo de tiempo y 7.3 para la información.

- 5.3. El RSC se identificará con un número, de acuerdo a la codificación establecida para el registro de medicamentos, incorporándose la letra C mayúscula, separada por un guión (Ej.: M-03-055-J01-C ó B-03-055-J01-C).
- 5.4. El Certificado de Inscripción para el RSC contendrá toda la información establecida para el Certificado de Registro Sanitario. Conjuntamente con el certificado se emitirá una carta anexa donde se reflejarán las condiciones a las cuales se supedita la aprobación del RSC.
- 5.5. El resumen de características del producto, en forma abreviada RCP, incluirá adicionalmente, un acápite con el siguiente texto: **"Esta autorización se fundamenta en los resultados positivos de los estudios clínicos de farmacología humana y exploración terapéutica del producto. Ha sido condicionada a la presentación de resultados de los estudios de confirmación terapéutica. Su administración deberá ser supervisada por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de ----"**.
- 5.6. Durante la vigencia del registro condicional el solicitante deberá presentar, anualmente:
 - a) Revisión Anual del Producto, en correspondencia con lo establecido en la Regulación 16/2006 "Buenas Prácticas de Fabricación para Productos Farmacéuticos".
 - b) Reporte parcial de vigilancia post-comercialización activa.
 - c) Información sobre los resultados de los estudios de vigilancia, en correspondencia con lo establecido en la Regulación 49/07 "Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad de medicamentos".
- 5.7. El RSC podrá ser modificado durante su período de vigencia. El solicitante podrá presentar para su aprobación documentación relacionada con modificaciones al período de validez aprobado para el producto terminado e ingrediente farmacéutico activo, así como al proceso productivo, en este último caso sobre la base de un análisis caso a caso.
- 5.8. No se aceptarán modificaciones relacionadas con cambios en la composición, nuevas indicaciones o esquemas posológicos, considerando que no ha concluido el estudio de confirmación terapéutica, condición con la cual fue otorgado el RSC.
- 5.9. El (los) fabricantes (s) del producto con RSC serán sometidos a inspecciones periódicas, para verificar el cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos vigentes, de acuerdo a la frecuencia establecida en el "Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación" para medicamentos y productos biológicos.
- 5.10. El RSC será cancelado si en los resultados de los estudios de confirmación terapéutica no se corrobora la eficacia y/o aparecen efectos adversos severos no previstos en el balance riesgo/beneficio realizado durante la evaluación inicial o cuando se incumpla con el tiempo aprobado para realizar el estudio de confirmación terapéutica.

6. De la obtención del Registro Sanitario.

- 6.1. Para la obtención del Registro Sanitario, el titular solicitará un trámite de renovación, en un período de 150 días previos a la fecha de expiración del RSC, según se establece en el Reglamento vigente.
- 6.2. En el caso que el(los) estudio(s) de confirmación terapéutica finalice(n) antes de lo previsto en el cronograma aprobado, el titular del RSC podrá solicitar el Registro Sanitario según los lineamientos establecidos en este acápite.

6.3. La solicitud de Registro Sanitario incluirá:

- a) Un informe detallado de la ejecución de los compromisos contraídos por el solicitante con el CECMED hasta el momento de la presentación del trámite y en correspondencia con el cronograma acordado.
- b) Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Venta y Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) para productos de importación, emitidos por las autoridades de salud del país de origen y oficializado por la Embajada Cubana correspondiente.
- c) Actualización de todos los acápites de información correspondientes a las diferentes partes del expediente de registro que lo requieran, debido al desarrollo científico-técnico.
- d) Información del(los) estudio(s) de confirmación terapéutica y toda la información de estudios post-comercialización que avale seguridad y eficacia, en correspondencia con lo establecido en los requisitos vigentes.
- e) Muestras por duplicado, de los materiales de envase impresos y de la información del medicamento propuestos para la circulación del producto en el país, incluyendo la literatura interior (prospecto o inserto) y RCP o en su defecto las propuestas de textos para impresos.
- f) El requerimiento establecido en el inciso 6.5 para el RCP de un producto con RSC, no aplica una vez aprobado el Registro Sanitario.

6.4. El Registro Sanitario se identificará con el mismo número otorgado al RSC, omitiendo la letra C.

6.5. Como parte de la obtención del Registro Sanitario, el(los) fabricante(s) del producto de producción nacional, será(n) reevaluado(s) para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes y el solicitante deberá contar con la licencia correspondiente. En el caso de los productos de importación, podrá realizarse una inspección según se establece en el Reglamento y en el "Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación".

7. Bibliografía.

- 7.1. PNO: 07.001 Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones, CECMED, 2009.
- 7.2. Resolución 321 Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso humano, MINSAP, Cuba, 2009.
- 7.3. Resolución 168 "Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de uso humanos, MINSAP, Cuba, 2000.
- 7.4. Reglamento (CE) No 507/2006 de la Comisión sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) no 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, EMEA, 2006.
- 7.5. Resolución 02 Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación, BRPS, Cuba, 2007.