



Capítulo 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN
Caracterización del Registro de Medicamentos

Capítulo 3. Resultados y (Discusión. Caracterización del Registro de Medicamentos

3.3.5. *Caracterización del Registro de Medicamentos.* Como función básica de control para la regulación de medicamentos más vinculada a las políticas farmacéuticas se requiere de su caracterización para profundizar en los procesos y en su perfil de control, así como para identificar logros e insuficiencias en términos cualitativos.

a) *Autoridad y Procesos:* Su base legal actual la Ley de la Salud Pública y su Reglamento. Los primeros medicamentos nacionales se registraron de oficio en 1979 por la DNFO. En esa etapa la función estuvo limitada por la falta de una ARM, y por estar dirigida y rendir cuentas al mismo nivel a cargo de la producción e importación de medicamentos, sin independencia de funcionamiento. Pasó al CECMED con su creación, lo que permitió su mejor organización y desarrollo, y en 1989 se adoptó el sistema nórdico de clasificación de medicamentos Anatómico-Químico-Terapéutico (ATC)⁽¹²⁸⁾ y a partir de 1991, un sistema de evaluación basado en dictámenes resumidos de respaldo para la toma de decisiones del registro/⁽¹²⁹⁾ que se mantienen hasta la fecha. El criterio para registrar ha evolucionado de la racionalidad y necesidad de uso bajo la CFN, al actual enfoque basado en la aprobación de todos los productos que demuestren calidad, seguridad y eficacia. Es un requisito sanitario a cumplimentar, pero obtenerlo no implica la comercialización del producto registrado.

El primer reglamento de registro, de 1979 es anterior a la Ley de Salud e incluyó tanto los procedimientos como los requisitos de las solicitudes y su validez por 3 años, ampliada a 5 desde 1998.⁽¹³⁰⁾ A partir de 1991 se emitieron nuevos requisitos, actualizados en 1993,⁽¹³¹⁾ 1996,⁽¹³²⁾ con cuya versión fue sustituida la tarjeta de “Certificado de Inscripción”⁽¹³³⁾ vigente, por un nuevo certificado que fijó las condiciones de comercialización y uso; y en 1998,⁽¹³⁴⁾ con los que se normó la información del medicamento según nuevos requerimientos/⁽¹³⁵⁾ en sustitución de las Regulaciones de 1987,⁽¹³⁶⁾ y se hizo referencia la información para la evaluación clínica de seguridad y eficacia de Autorización de Ensayos Clínicos(AEC).⁽¹³⁷⁾ Los requisitos fueron enriquecidos al aprobarse en 1999 las normas de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia⁽¹³⁸⁾ Los requisitos vigentes se emitieron en el 2000⁽¹³⁹⁾ y establecieron la demostración de intercambiabilidad para productos genéricos,⁽¹⁴⁰⁾ el número de muestras para ensayos, los requerimientos para materiales de referencia⁽¹⁴¹⁾ y los estudios de estabilidad para nuevos principios activos, productos nuevos y conocidos y biológicos y biotecnológicos.^(142,144) Dos regulaciones de AEC apoyaron el registro en el 2000^(145,146) y en este año se normaron los cambios y otras exigencias de biológicos^(147,148) En 1995, fue publicado el segundo reglamento⁽¹⁴⁹⁾ y el tercero y actual en el 2000,⁽¹⁵⁰⁾ En términos del

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Caracterización del Registro de Medicamentos

respaldo a esta función se destaca la Política Farmacéutica Nacional,⁽⁴⁰⁾ que detalló su papel y que en su Programa, incluyó procedimientos diferenciados en las evaluaciones; evaluación acelerada; desarrollo de metodologías de suspensión y cancelación de registros; optimización del uso del Esquema, y el control de la divulgación y promoción, entre otros.

En el 2002 se comenzó a flexibilizar el registro mediante el Registro Condicional, opción que implica entre otras medidas, el uso limitado y empleo bajo monitoreo intensivo.⁽¹⁵¹⁾ Ese mismo año, el Buró aprobó los Requisitos para Productos Alergénicos⁽¹⁵²⁾ y Vacunas de las Agencias de Naciones Unidas,⁽¹⁵³⁾ y también para el registro y control de productos de origen natural^(154,155) Para la garantía de la sangre y plasma como materia prima farmacéuticas, se han desarrollado desde finales de los 90 hasta el presente, múltiples normativas.^{*356,163)} Las cifras de los principales eventos del registro en el tiempo, se resumen en la Figura No. 11.

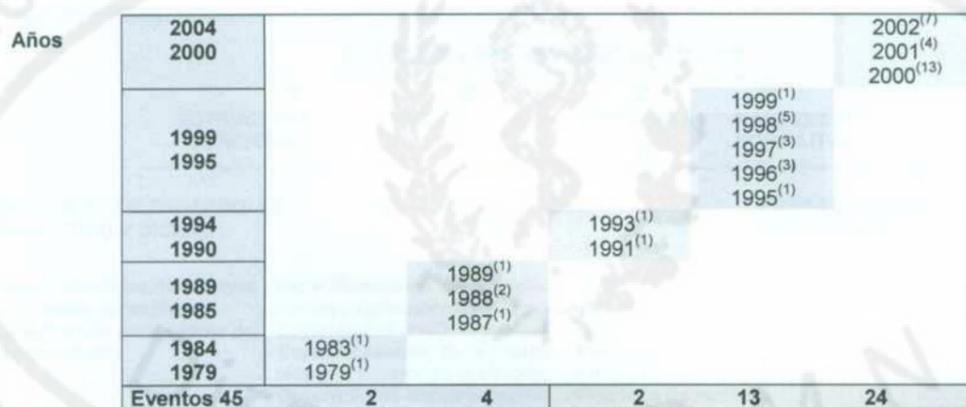


Figura No. 11. Escala de Tiempo de Eventos Regulatorios de Registro de Medicamentos

b) *Autorizaciones de Comercialización Temporal (ACT)*. Establecidas en 1997 para sustituir al registro en casos excepcionales y basadas en la Ley de Salud y su Reglamento.⁽¹⁶⁴⁾ Aplica a productos extranjeros nuevos en Cuba y los genéricos, con vigencia de 2 años. Por la excepcionalidad con la que se creó, su empleo ha sido limitado.

c) *Procedimiento de Apelación*. La alternativa de apelar las decisiones del registro existe desde 1979 con un procedimiento administrativo, sin detalles de los pasos a seguir. El cuerpo de apelación fue el Ministro de Salud hasta el 2000 en que cambió al Director del Buró, que en funciones, es el mismo del CECMED. En la práctica, ha sido escasamente utilizado.

d) *Organización*. Sus procesos, consisten en evaluación preliminar de aceptación o rechazo de la solicitud, evaluación integral con inspección y ensayos de calidad opcionales;

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Caracterización del Registro de Medicamentos

evaluación de global resultados, propuestas y toma de decisiones. A la creación del CECMED fue un reducido grupo subordinado al director, con recepción, evaluación preliminar e integral de las solicitudes de registro y de AEC, distribución de expedientes, su conservación, actualización del sistema automatizado, estadísticas, informes, atención a solicitantes y correspondencia. En el 2000 la evaluación preliminar pasó al Departamento de Secretaría y la integral a las respectivas subdirecciones, la decisión final pasó a tomarse por la Dirección. Los procesos se muestran en la Figura 12, del Anexo No. 6.

e) *Subsistema de Aseguramiento de Calidad.* Diseñado en 1999, se muestra a continuación.⁽¹⁶⁵⁾ Entre sus logros están, haber establecido las características de los servicios, prestación y control; completar normas y PNOs; relaciones entre áreas; estructura de calidad; completar metodologías, identificar y corregir no conformidades, y diseñar indicadores del desempeño.

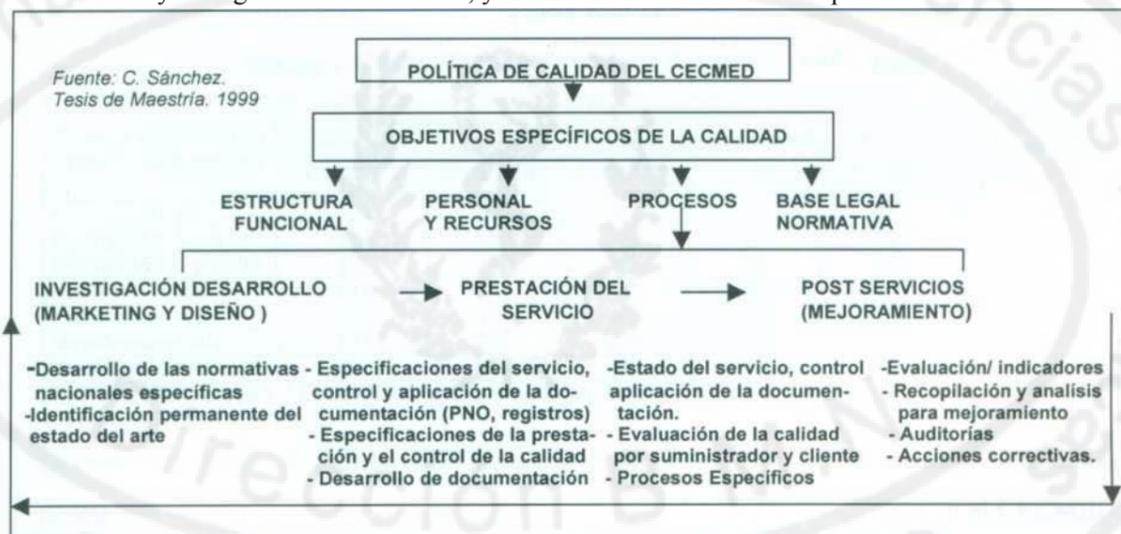


Figura No. 13. Estructura del Sistema de Aseguramiento de Registro de Medicamentos

f) *Uso del "Esquema."* Cuba se incorporó al Esquema⁽³⁾ para los productos de importación y de exportación. La exigencia del Certificado de Producto Farmacéutico, el más importante, con el estatus del producto en el país de origen, forma parte de los Requisitos de Registro y su emisión por el CECMED se realiza regularmente desde Febrero del 2002.

g) *Uso de Comisiones Asesoras y Expertos Externos.* Desde inicios de los 90 se dispone de comisiones asesoras para el registro, y en el 2001 se creó la de evaluación de Productos Biológicos⁽¹⁶⁶⁾ Participan muy limitadamente al igual que los expertos externos, ya que la evaluación es realizada por el CECMED, aspecto ya identificado en la Política.

h) *Carriles Diferenciados para el Procedimiento Administrativo.* No existe opción oficial para evaluaciones aceleradas ni diferenciadas. La evaluación se realiza por orden cronológico, aspecto éste que ya ha sido identificado en la Política para su solución.

i) *Publicación de las Decisiones del Registro.* Las inscripciones, renovaciones y modificaciones no se dan a conocer regularmente. Desde 1994 hasta 1997 fueron publicadas en 22 números del boletín “InfoCecmed.”⁽¹⁶⁷⁾ A partir del 2000, algunas se han publicado en el Boletín “Ámbito Regulator,”⁽¹⁶⁸⁾ lo que se solucionará con la página web del centro.

j) *Plazos y Números de Ciclos para el Registro.* En 1979 se estableció un plazo fue único de 180 días, diferenciándose en 1995 para el CECMED y el Solicitante, y en el 2000, en días hábiles, por tipo de trámite y grado de novedad del producto, como se muestra a continuación:

Tabla No. 23
Plazos y Ciclos Normados para el Registro. 1995 - 2000

Tipo de Trámite/ Año Emisión Reglamento	Ciclo					Tiempo Total/ Ciclo		
	Primero (1)		Segundo (2)		Tercero (3) *	1	2	3
	CECMED	Solicitante	CECMED	Solicitante	CECMED			
Inscripción/ 95	120	90	60	60	60	120	270	390
Inscripción Ay B 100	150	120	90	90	60	150	360	510
Inscripción C y D 100	120	120	90	90	60	120	330	480
Renovación /95	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
Renovación 100	90	120	90	90	60	90	I 300	I 450
Modificación 195	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
Modificación 100	90	120	90	90	60	90	I 300	I 450

Leyenda: ND No declara. * Con carácter excepcional. Fuente: Reglamentos para el Registro, 1995 y 2000

k) *Implementación.* A continuación presentamos algunas cifras demostrativas de la fortaleza normativa en la implementación de la función de Registro de Medicamentos en el CECMED.

Tabla No. 24
Evolución del Respaldo Normativo para el Registro (1998-2002)

Indicador	1998	1999	2000	2001	2002
Reqlamento Vigente para el Registro *	1995	1995	2000	2000	2000
Requisitos de Registro*	1998	1998	2000	2000	2000
Puestos de Trabajo/ Descripción (Total)	-	9/9	8/8	7/7	9/9
Medicamentos/ Biológicos			5/3	4/3	4/5
PNOs/ Instructivas para el Registro (Total)	24	25	30	30	26
Medicamentos/ Biológicos	-	-	25/5	25/5	11/5

Fuente: Reglamentos para el Registro Leyenda: * Año de emisión del documento vigente

k.l) *Evaluación de Recepción.* Fue establecida desde 1994, para garantizar la eficiencia de las evaluaciones que se extendían frecuentemente por aceptación de expedientes incompletos. En la Tabla No. 25 se muestran sus cifras donde se observa el elevado índice de rechazos que permite mejorar la eficiencia del resto de las etapas.

Tabla No. 25

Resumen de Actividades de Evaluación de Recepción de Solicitudes

Solicitudes	Año						Total	Prom.
	1998	1999	2000	2001	2002			
Inscripciones Recibidas	421	302	298	211	314	1546	309,2	
Inscripciones Rechazadas/%	246/58,4	214/70,8	150/50,3	117/55,4	158/50,3	885	177/57,2	
Renovaciones Recibidas	164	121	122	46	117	570	114	
Renovaciones Rechazadas/%	50/30,5	36/29,7	36/29,5	23/50	37/31,6	182	36,4/31,9	
Modificaciones Recibidas	131	107	92	74	90	494	98,8	
Modificaciones Rechazadas/%	59/45	46/43	23/25	3/4	7/7,7	138	27,6/27,9	
Total Aprobadas	344	234	303	458	349		274	

k.2) *Carga de Trabajo.* Sus resultados se muestran en el Gráfico No. 5 con máximo de 30 evaluaciones por evaluador, disminuida por incremento del personal. La carga es una aproximación, al no tomarse en cuenta la complejidad, ni otras tareas realizadas por los evaluadores, como evaluaciones de ensayos clínicos, CUP de precios y liberación de lotes.

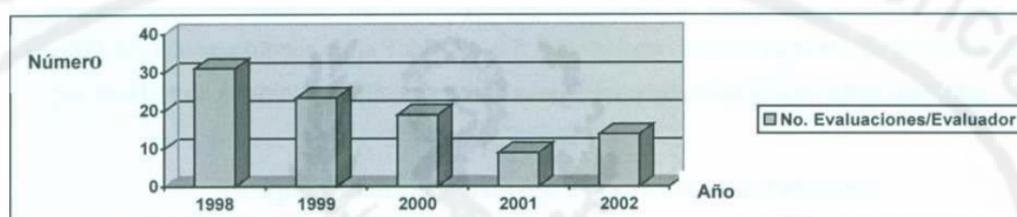


Gráfico No. 5. Carga de Trabajo. 1998-2002

k.2) *Evaluaciones Concluidas.* Son indicativas del grado de satisfacción de la demanda del servicio y se muestra en la Tabla 26. En la misma se observa lo elevado de los registros cancelados en 1999 fue fruto de una depuración realizada conjuntamente con la industria farmacéutica convencional, titular de la mayor cantidad de registros.

Tabla No. 26

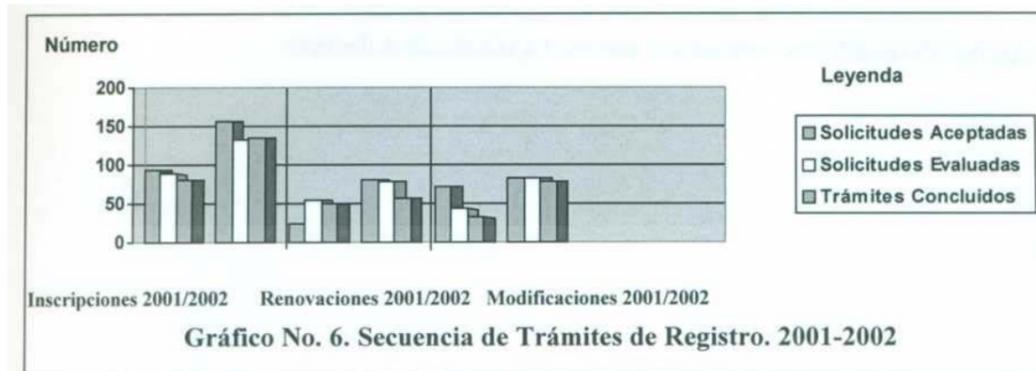
Caracterización de Conclusiones del Registro. 1998-2000

Tipo de Trámite	Año														
	1998			1999 2000 2001									2002		
	N	I	T	N	I	T	N	I	T	N	I	T	N	I	T
Registrados	24	22	68	40	44	84	45	92	137	22	58	80	55	80	135
Renovados	78	1	79	67	8	75	114	14	128	39	11	50	47	31	78
Modificados	27	1	28	24	3	27	ND	ND	ND	19	12	31	76	2	78
Registros Cancelados	ND	ND	ND	331	68	399	1	0	1	52	0	47	150	0	150
Trámites Cancelados	ND	ND	ND	45	ND	ND	0	0	0	2	0	2	83	0	83

Leyenda: N: Nacionales; I: Importación; T: Total; ND: No disponibles

En el Gráfico No. 6 se muestra la relación alcanzada entre las solicitudes aceptadas, evaluadas y las aprobadas, evidencia de la continuidad del trabajo en 2 años.

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Caracterización del Registro de Medicamentos



Esta secuencia muestra la coherencia del trabajo para el registro por la alta relación, sobre todo para las inscripciones y renovaciones, con favorable proporción evaluado/certificado.

k.4) *Tiempo y Número de Ciclos Reales del Proceso.* Aunque estos indicadores no se calculan sistemáticamente, por investigaciones realizadas se dispone de datos en 1998 y el 2000, los que se exponen en la Tabla No. 27. Estudios previos han demostrado el incremento por estudios de estabilidad deficientes,⁽¹⁶⁹⁾ aunque las tendencias aún no están definidas.

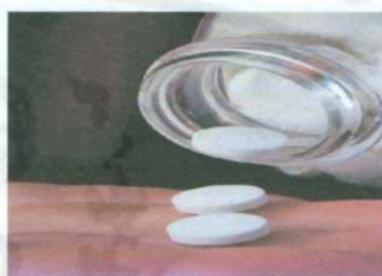
Tabla No. 27

Tiempos Promedio/ Ciclos del Registro (Meses). 1998-2002

Característica	Año				
	1998*	1999	2000	2001	2002
Registro de un Producto Nuevo (A)	21,7	ND	ND	ND	9
Registro de un Producto conocido (C)	ND	ND	ND	ND	13,7
Registro de un Producto conocido (D)	14,3	ND	ND	ND	18,9
Renovación	8,09	ND	ND	ND	19,6
Modificación	8,25	ND	ND	ND	5,5
Número de ciclos/ solicitud de registro A	1,96			ND	1
Número de ciclos/solicitud de registro C		ND	ND	ND	0,83
Número de ciclos/solicitud de registro D		1,5	1,5	ND	1,62
Número de ciclos/ renovación de registro	1,51	2	2	ND	1,2
Número de ciclos/ modificación de registro	0,6	ND	ND	ND	1

Leyenda: * = Trámites nacionales; ND= No disponible el dato

Del análisis global de los resultados del CECMED y del Registro se evidencia su fortalecimiento y desarrollo tanto en respaldo normativo como en resultados de su trabajo. El registro posee tradición pero requiere perfeccionamiento, ya identificado en la Política pero aún sin sistematización. La ausencia de estadísticas y datos disponibles para las evaluaciones que en nuestra investigación mostramos, evidencia la falta de organización al respecto. En general, se observa que el dominio de la regulación se ha ampliado, quedando la brecha, de la incorporación de la red minorista de distribución a las buenas prácticas, inspecciones y licencias. Ha sido novedoso en esta caracterización, el enfoque global del impacto de las regulaciones en el entorno, el desarrollo de metodologías y la definición de perfiles de partida.



Capítulo 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Evaluación de la Efectividad de la Regulación
con el Empleo de Indicadores**

3.4. Resultados de la Evaluación con Indicadores

Con esta parte de nuestra investigación se realizó por primera vez en nuestro país una evaluación científica de la efectividad de la regulación de medicamentos conforme las tendencias más actualizadas. Una vez aplicadas las guías de indicadores y reflejados los resultados en términos cuantitativos para la Evaluación del Sistema de Regulación y del Registro de Medicamentos en Cuba, quedaron disponibles tablas de valores y fueron identificadas fortalezas, debilidades y/o oportunidades de mejoras, lo que discutiremos a continuación. Los resultados obtenidos han tomado en cuenta la caracterización previamente realizada, lo que nos ha permitido imprimir objetividad a las puntuaciones asignadas para el desempeño medido con cada guía empleada. Tal y como se refirió en el capítulo de materiales y métodos, tanto las nuevas guías de indicadores, como los valores asignados en toda la evaluación se sometieron a consideración de un grupo de expertos y modificadas en consecuencia con sus observaciones, para brindar imparcialidad al trabajo. En el Anexo No. 7 se relacionan los miembros del grupo y las guías que evaluaron.

3.4.1. Evaluación del Sistema de Regulación de Medicamentos.

a) Resultados de la “Evaluación Rápida del Manejo de Productos Farmacéuticos.” Los resultados de los 12 indicadores de los temas seleccionados para su aplicación en nuestro estudio, relativos a Gestión de Calidad de Productos y Políticas, Legislación y Regulación, se muestran en la Tabla No. 28, Anexo 8 y tuvieron un comportamiento estable durante los 4 primeros años de la etapa con una franca mejoría en el 2002, siendo identificado lo siguiente:

- *Gestión de Calidad de Productos:* Los ensayos realizados no fueron representativos de los productos comercializados ya que provenían fundamentalmente del registro y escasamente de los controles post comercialización, lo que mejoró en los dos últimos años. El Esquema tuvo su mayor utilización a partir de Febrero del 2002 al emitirse el Certificado de un Producto Farmacéutico en este formato, pero la total exigencia del mismo fue en el 2003, fuera del período de nuestro análisis. Las vías para la notificación de RAM existen, y mejoró con el tiempo el nivel de participación del CECMED en su análisis, la toma de medidas y la retroalimentación. El CDF colecta y procesa las RAM, pero no se controla adecuadamente la calidad de los productos en el mercado y no se cierra el círculo de calidad, por lo que se requieren acciones al respecto.

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Evaluación Mediante el Empleo de Indicadores

- *Políticas, Legislación y Regulación:* Existen legislación, regulaciones de medicamentos y organismos que velan por su cumplimiento; en la práctica se sustituyen los productos genéricos y se tiene control de los productos registrados y su información. Los principales problemas se refieren a la ausencia de legislación específica de medicamentos y que la misma establezca la sustitución de genéricos; el notable número de medicamentos sin registrar en el mercado; baja proporción de productos comercializados con calidad controlada por la ARM, y falta de mecanismos de información y control del CECMED sobre los defectos de calidad.

b) Resultados de “Indicadores para el Monitoreo de las Políticas Nacionales de Medicamentos. De esta fuente fueron seleccionados para su aplicación los 18 indicadores correspondientes a los tópicos de Legislación y Regulación y Calidad de Medicamentos. Los resultados se muestran en la Tabla No. 29, Anexo 8, siendo notorios en ellos 2 aspectos. El primero es el mejoramiento del desempeño alcanzado en el último año de la etapa monitoreada, con una puntuación casi del doble de los 4 años anteriores. El segundo es que solo los indicadores estructurales alcanzaron niveles entre el 40 y el 50%. Para los del proceso, resultó evidente que el desempeño es muy bajo y que el CECMED como práctica en su enfoque de evaluación, no compara lo que se ha hecho con el universo de necesidades. Se consideró positiva la aplicación del Esquema de la OMS y el sistema de licencias para distribuidores mayoristas aprobado e implementado en el año 2002. Se consideran fortalezas con el empleo de esta herramienta:

- Emisión de regulaciones basadas en la legislación; existencia de ARM con autoridad para el registro y la inspección; se utilizan listas de chequeo diferenciadas en inspecciones; hay instalaciones de control de calidad y en la práctica se sustituyen los genéricos.

Las debilidades que arrojó la evaluación con la guía se detallan a continuación:

- *Procesos:* Falta de inspección y muestreo programados a establecimientos y productos en el mercado y toma de medidas con las violaciones y falta de control y monitoreo del impacto en las dianas a las que van dirigidas.
- *Resultados:* Falta de resúmenes y tipificación sistemática de los defectos de productos no conformes detectados en las inspecciones.

c) Resultados de “Regulación Efectiva de Medicamentos: qué pueden hacer los países?” Los resultados de los 39 indicadores empleados de esta guía se muestran en la Tabla No. 30, Anexo No. 8, y se refieren a los temas seleccionados de Estructura de la Regulación de Medicamentos; Proceso de Regulación de Evaluación y Registro; y los Resultados de Evaluación y Registro.

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Evaluación Mediante el Empleo de Indicadores

El análisis de la información obtenida muestra que los mecanismos de financiamiento son los de mayor nivel de desempeño y se mantuvieron con puntuación de 87,5 aunque cualitativamente, el reglamento de tasas vigente es muy superior a los métodos anteriores al 2001. La claridad y transparencia muestran un adecuado desempeño (70%). En orden decreciente siguen los indicadores de la estructura organizacional y la legislación con 60 y 43% respectivamente. La legislación fue el punto más débil identificado, mientras que las fortalezas se resumen como:

- *Existen áreas reguladas, responsabilidades y autoridad en las partes relevantes ; el personal de la ARM tiene descritos los puestos de trabajo; se dispone de presupuesto para las actividades reguladoras; se aplican cuotas con bases legales (aunque no por ley) y la ARM está autorizada a su uso parcial; están escritos PNOs, se publican lineamientos y guías de regulación y están disponibles recursos humanos en creciente número y calificación y con conocimiento de la regulación.*

Los aspectos esenciales susceptibles de mejoras se refieren a lo siguiente:

- *Legislación: Falta de una Ley del Medicamento u otro tipo de legislación específica y falta de visión del Sistema Regulatorio como un todo.*
- *Estructura organizacional: Ausencia de legislación específica para sus funciones y de mecanismos sistemáticos de evaluación y monitoreo del desempeño.*
- *Recursos humanos: Carecen de motivaciones especiales y existe todavía un insuficiente desarrollo de la cultura reguladora.*

Pudimos constatar que en general, el financiamiento funciona adecuadamente, aunque resulta imposible abstraerse de las limitaciones que sufre el país y que gravitaron sobre la ARM en el período. De la transparencia, el punto débil es la ausencia de sistematicidad en las publicaciones de las decisiones del registro, y la falta de apertura a las partes interesadas de elementos de su potencial utilidad e interés.

d) Resultados de “Reglamentación de vacunas: desarrollo de los organismos actuales de reglamentación farmacéutica.” La medición de la efectividad mediante los 7 indicadores escogidos sobre el Sistema de Reglamentación de Vacunas y el Proceso de Concesión de Licencias, es limitada ya que no se presentan con detalles para su aplicación. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla No. 31, Anexo No. 8 y en ellos se aprecia un salto cuantitativo en el año 2000, al trabajarse en el CECMED sobre un sistema de retirada de productos del mercado e incluirse en el 2002 los mecanismos de destrucción como requisitos para las licencias de fabricantes, distribuidores, importadores y exportadores. Para la confirmación de las

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Evaluación Mediante el Empleo de Indicadores

destrucciones se confeccionó una instructiva y se iniciaron chequeos. Fueron debilidades la ausencia de oficialidad de la instructiva, de un listado de medicamentos de alto riesgo, cuyas destrucciones deban verificarse por el CECMED y disponer de pocas evidencias de destrucción. Otra debilidad fue la falta de reconocimiento de otras ORF, aunque existe un proceso de armonización en curso. Las fortalezas radican en poseer las bases para la reglamentación de vacunas, con una ARM independiente de los fabricantes y con autoridad para implementarla; que el personal posee conocimientos apropiados; y que existe un Plan de Desarrollo Institucional.

e) Resultados de Herramientas para la recolección de datos para la revisión de las funciones Regulatoras de Vacunas Nacionales. Revisión 2.03, Diciembre del 2001. Con los resultados de estos 39 indicadores, que al igual que en el caso anterior solamente se seleccionaron para Sistema Regulator y Licencias de Productos; y que se muestran en la Tabla No. 32, Anexo No. 8, se evidenció la mejoría alcanzada en la capacidad para regular las vacunas, con un primer exponente en el año 2000, en el que se logró un incremento del 10% de la efectividad.

Son fortalezas de las funciones regulatoras conforme esta herramienta:

- *La existencia de disposiciones legales para el registro respaldadas por la Ley de Salud; de disposiciones legales para el control de fabricantes y para el monitoreo de la seguridad y eficacia de los productos comercializados; emisión de regulaciones basadas en la legislación (o en otro nivel) para todas las áreas de la regulación de medicamentos; independencia de las líneas de autoridad de la ARM de los fabricantes o el sistema de suministro; no empleo del personal de los fabricantes para inspeccionar otras instalaciones de fabricantes; y estar establecido el nivel de educación y de entrenamiento para el ingreso del personal a la ARM.*

La limitación central en las bases para el establecimiento del Sistema Regulator es nuevamente la ausencia de legislación específica de medicamentos e inmunobiológicos, lo que gravita negativamente sobre todos los aspectos de la guía con excepción del registro, establecido por ley. La independencia de la ARM en la toma de decisiones tiene sus debilidades en cuanto a:

- *Falta de compromiso de ausencia de conflictos de intereses y de código de conducta del personal regulador; y de procedimientos escritos para reuniones con los solicitantes. A los problemas ya antes identificados en el sistema de retirada y destrucción de los lotes afectados se sumaron las precisiones de la guía actual, por lo que se consideraron como debilidades la falta de un efectivo sistema de comunicación/ retroalimentación; de un sistema completo de confirmación de destrucciones, de toma de medidas; y falta de trazabilidad de lotes en el mercado.*

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Evaluación Mediante el Empleo de Indicadores

Aún cuando con el desarrollo de un ejercicio metodológico para la retirada y destrucción de lotes de vacunas se obtuvieron resultados favorables, todavía en el 2002 no se había incorporado la red minorista de distribución y los mecanismos desarrollados no han demostrado su nivel de efectividad. Al medir la apropiada experticia y calificación del personal, la limitante consistió en la ausencia de mecanismos para asegurar la suficiente experticia en inmunobiológicos incluyendo vacunas y en menor medida en la calificación del personal que conduce las acciones reguladoras, sobre lo que se trabaja con el respaldo de la Red Global de Entrenamientos de la OMS. Sobre el Plan de Desarrollo Institucional, el único aspecto que se consideró insuficiente, corresponde precisamente al empleo de indicadores en el mismo para medir resultados.

f) Resultados del “Estudio Multipaíses sobre la Regulación Efectiva de Medicamentos.” La Guía de este estudio ordena los indicadores en estructura, procesos, resultados intermedios y finales. Para su empleo se desglosaron algunos indicadores en aras de recoger con mayor exactitud las transformaciones, lo que conllevó a la evaluación de un total de 38. Los resultados se muestran en las Tablas No. 33 a, b y c, del Anexo No. 8 y fueron referidos a la Efectividad General de la Regulación de Medicamentos; Eficiencia y Rendición de Cuentas Reguladoras.

■ *Efectividad General de la Regulación de Medicamentos.* Siguiendo una tendencia que se convirtió en patrón de comportamiento, los indicadores estructurales presentaron un nivel de desempeño adecuado, con mejoría en el 2002; los del proceso niveles muy bajos, inferiores al 40%; los de resultados intermedios el último año alcanzaron el 25% de su valor potencial y los de resultados finales no pueden reflejarse por la ausencia de datos. Esta información no ha sido captada, analizada ni reflejada en informes periódicos del CECMED. Es evidente que no existe el monitoreo del impacto sanitario de las medidas de regulación, lo que justifica la necesidad de desarrollar trabajos que como el presente, contribuyan a llenar la brecha identificada.

La mejoría es ostensible solo en los últimos 2 años. Son fortalezas de las estructuras que existe regulación de licencias de fabricación, de inspecciones de BPF y el control de los ensayos clínicos y que hay una organización para esta regulación, presupuesto y personal. Las debilidades pueden resumirse en que falta un cuerpo regulador responsable de la efectividad general; insuficientes inspecciones a los canales de distribución y el control de la calidad; está incompleto

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Evaluación Mediante el Empleo de Indicadores

el cuerpo de sanciones y los mecanismos para su implementación; y faltan las disposiciones para la sustitución de productos genéricos.

Los procesos tienen como principal problema la falta de sistemas formales de coordinación y comunicación para todas las funciones reguladoras y de informes de monitoreo periódicos. Las salidas intermedias, la falta de disponibilidad de datos ya que por ejemplo, se desconoce el número de medicamentos importados y distribuidos sin registro y los productos subestándares encontrados no son representativos por la insuficiente inspección, toma de muestras y análisis de calidad. Este indicador se evaluó como parcial, con 0,5 puntos en el 2002 por el ostensible incremento de los lotes analizados. No existe información de los resultados finales como muerte o discapacidad por uso de productos subestándares, por las causas antes mencionadas, entre otras.

■ **Eficiencia Reguladora.** Se observa que durante la etapa no se logró una evolución sobresaliente, recuperándose en el 2002 el nivel del año 98 al implementarse un control automatizado para los trámites y el cálculo de los tiempos del registro, por el grado de novedad. Las estructuras nuevamente son de mejor desempeño que los procesos y los resultados. Son fortalezas de la estructura, disponer de tiempos límites para algunas funciones reguladoras y su nivel de automatización y en los procesos, la estrategia para incrementar la eficiencia de análisis, monitoreo de productos y de RAM. En las salidas intermedias los dos años con un 50% del valor potencial se deben a falta de control sobre el tiempo que demoran las diferentes categorías de registro. Los procesos tuvieron como principales debilidades la falta de automatización del registro, de inspecciones y de aplicación de sanciones por incumplimiento de límites del proceso regulador. En los resultados intermedios faltaron los tiempos de ensayos, de registro de productos con un principio activo y de genéricos, falta la medición de indicadores de desempeño para el análisis objetivo y las mejoras y fueron debilidades la ausencia de tiempos límites para todas las funciones y de sanciones.

■ **Rendición de Cuentas Reguladora.** El último bloque de evaluación de este estudio es lo que se ha referido como el “corazón” de las BPR: la rendición de cuentas y la transparencia. Quedó demostrado que las estructuras se encuentran insuficientemente desarrolladas y aunque existe la opción de apelar para el registro y las licencias de establecimientos, no es por ley y faltan procedimientos. No existe un sistema de supervisión general, y que los consumidores y regulados

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Evaluación Mediante el Empleo de Indicadores

no participan activamente en la toma de decisiones reguladoras. Los procesos son débiles también ya que para la apelación están insuficientemente desarrollados, señalando solamente a quién y en qué período de tiempo. No existen cuerpos de supervisión por lo que no se pueden brindar datos sobre las quejas a ese nivel y en el CECMED no se calculan centralizadamente estas estadísticas. El valor numérico asignado fue en total de 0,5 puntos.

g) Resultados de Indicadores de Autorización de Comercialización de Productos Farmacéuticos con especial referencia a los Productos Multiorigen (Genéricos). Un manual para ARM.” A diferencia de los casos anteriores, a partir de esta fuente se construyó una guía de 84 indicadores partiendo de sus recomendaciones para el trabajo efectivo de las ARM. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla No. 34, Anexo No. 8 y se refirieron a las Disposiciones y Pre requisitos del Control Regulador. Se observa que se mantuvieron casi estáticos en el quinquenio siendo la debilidad la falta de una Ley del Medicamento o legislación específica, que afecta múltiples factores. El desempeño total fue bajo, menos del 50% de la puntuación potencial en la mayoría de los aspectos y las fortalezas se refieren a que la regulación posee:

- *Apoyo financiero; patrones definidos para instalaciones y prácticas; independencia de acción de la ARM; regulación para los productos medicinales; organización legal para las solicitudes, evaluación y registro basados en calidad, seguridad y eficacia; recursos y sistema de evaluación pre comercialización; evaluación de cambios implementada; cuotas publicadas para los servicios; sistema de inspecciones de BPF y análisis de laboratorio.*

Con esta herramienta se identificaron además limitaciones referidas a:

- *Falta de inventario de los productos en el mercado; ausencia de mecanismos para el monitoreo y evaluación de la legislación y la regulación y su implementación; de mecanismos para la rendición de cuentas y transparencia del funcionamiento de la ARM; de esquemas de accesos especiales; e insuficientes auditorías a variaciones.*

h) Resumen de la Evaluación de la Regulación de Medicamentos en Cuba. Resumiendo las 7 guías de indicadores aplicadas, la situación diagnosticada se ilustra en términos cuantitativos en la Tabla No. 35 se brinda una ilustración del comportamiento de los indicadores en cuanto a la puntuación asignada en cada una de las guías durante los 5 años evaluados. Puede observarse que los indicadores de efectividad (3 y 6) obtuvieron bajos incrementos, con poco o ningún avance en la etapa y que las guías relativas a vacunas y sus funciones básicas reguladoras (4 y 5) alcanzaron

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Evaluación Mediante el Empleo de Indicadores

mejores resultados, debido fundamentalmente a la positiva repercusión que en este marco tuvo la inspección realizada por la OMS en el año 2000, lo que también fue positivo para la guía No. 1.

Tabla No. 35
Resumen de la Evaluación del Control Regulador de Medicamentos en Cuba

Guía Empleada	1998	1999	2000	2001	2002	A
1) Evaluación Rápida del Manejo de Productos Farmacéuticos. Total de Indicadores 12						
Desempeño Evaluado No.	4	4	4	4,5	6,5	2,5
Desempeño Evaluado %	33	33	33	37,5	54,2	20,8
2) Indicadores de Monitoreo de las Políticas Nacionales de Medicamentos. Total de Indicadores 18						
Desempeño Evaluado No.	4,5	4,5	4,5	4,5	7,5	3
Desempeño Evaluado %	22,5	22,5	22,5	22,5	41,7	16,7
3) Regulación Efectiva de Medicamentos: ¿Qué pueden hacer los países?. Total de Indicadores 39						
Desempeño Evaluado No.	19	19	19	19	19	0
Desempeño Evaluado %	59,4	59,4	59,4	59,4	59,4	0
4) Indicadores del Estado del Sistema Regulador de Vacunas y sus 6 funciones Básicas. Total de Indicadores 7						
Desempeño Evaluado No.	4	4	5	5	5	1
Desempeño Evaluado %	57,1	57,1	71,4	71,4	78,6	14,3
5) Indicadores para la Revisión de las Funciones Regulatoras Nacionales de Vacunas. Total de Indicadores 39						
Desempeño Evaluado No.	11	11	15	18	20,5	9,5
Desempeño Evaluado %	28,2	28,2	38,5	46,1	52,6	24,3
6) Estudio Multipaíses sobre la Regulación Efectiva de Medicamentos. Total de Indicadores 38						
a) Total de Indicadores de Efectividad General 21						
Desempeño Evaluado No.	9,	9,5	9,5	10	10,5	1,5
Desempeño Evaluado %	42,5	42,5	42,5	47,6	50	7,1
b) Total de Indicadores de Eficiencia Regulatora 9						
Desempeño Evaluado No.	3,5	1,5	1,5	1,5	3,5	0
Desempeño Evaluado %	38,9	16,7	16,7	16,7	38,9	0
c) Total de Indicadores de Rendición de Cuentas Regulatora y Transparencia 8						
Desempeño Evaluado No.	0,5	0,5	0,5	1	1	0,5
Desempeño Evaluado %	6,25	6,25	6,25	12,5	12,5	6,25
Sub/Total No.	13	11,5	11,5	12,5	15	2
Sub/Total %	34,2	30,3	30,3	33	39,5	5,3
7) Autorización de Comercialización de Productos Farmacéuticos. Total de Indicadores 84						
Desempeño Evaluado No.	30,5	30,5	31	31,5	31,5	1
Desempeño Evaluado %	35,7	35,7	36,3	36,9	36,9	1,2
Número Total de Indicadores 237						

Leyenda: A = Incremento entre el año 1998 y el 2002.

En el Gráfico No. 7, se representa este comportamiento identificándose en el eje de las X, cada guías con el mismo número de la tabla para hacer más sencilla su comprensión.

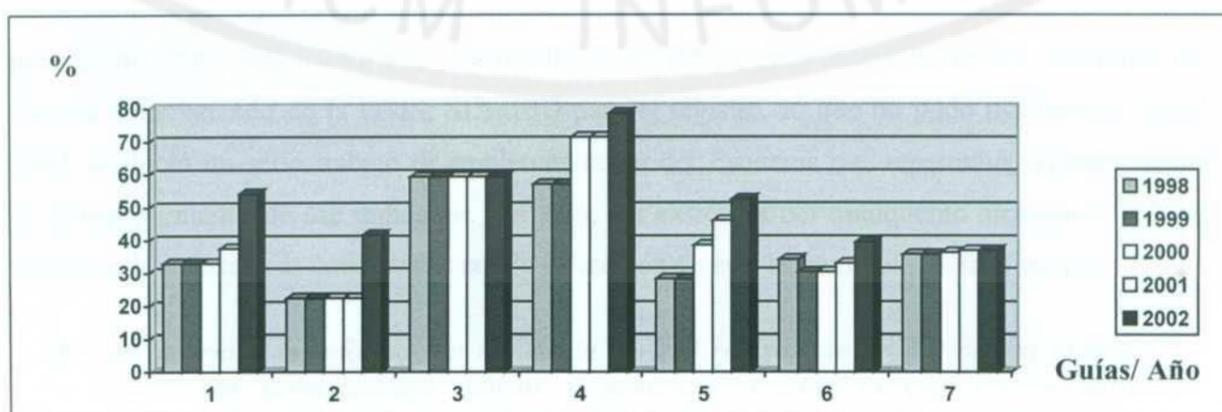


Gráfico No. 7. Resumen de Evaluación Sistema Regulador de Medicamentos. 1998-2002

Capítulo 3. Resultados y Discusión. 'Evaluación Mediante el Empleo de Indicadores

Del análisis realizado, resalta la transformación favorable y el desarrollo de la regulación de medicamentos, fundamentalmente en el 2002. En el Anexo No. 9 se resumen las fortalezas y debilidades diagnosticadas al Sistema Regulador.

3.4.2. Resultados de la Evaluación del Registro de Medicamentos.

a) Resultados de "Indicadores de Monitoreo de las Políticas Nacionales de Medicamentos." En este manual, en cuanto al registro se recogen 5 indicadores de estructura y procesos los que fueron aplicados. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla No. 36, Anexo No. 10 y como puede observarse, desde el primer año el desempeño de la función fue satisfactorio. Las fortalezas estructurales identificadas se refieren a que existen procedimientos formales para el registro; y está establecida la renovación, y la debilidad es la falta de una comisión para la toma de decisiones del registro en la que estén representadas instituciones del sistema sanitario que hagan multidisciplinario y de enfoque múltiple la aceptación de cada especialidad farmacéutica y sus condicionales de comercialización, lo que no fue superado.

b) Resultados de "Regulación Efectiva de Medicamentos: qué pueden hacer los países?" Este documento de discusión fue más amplio al referirse a la efectividad de la función básica de Registro de Medicamentos. Los resultados obtenidos con la aplicación de sus 21 indicadores se muestran en la Tabla No. 37, Anexo No. 10 y en ellos podemos ver que en general, el comportamiento del quinquenio no ha implicado modificaciones favorables, aunque la puntuación pudiera sugerir altas y bajas. Los elementos que hacen que los años extremos presenten valores numéricos superiores se deben al cálculo de los tiempos de demora del registro por investigaciones y no como evidencia del monitoreo ni la toma de medidas regular de la ARM para optimizarlos. Adicionalmente, los resultados en 1998 fueron superados debido al empleo del sistema automatizado de la OMS, SLAMED para el registro, lo que no pudo mantenerse. En el 2002, se inició un serio trabajo de implementación del Esquema que repercutió favorablemente en el cumplimiento de ese indicador. Por esto, los extremos del quinquenio alcanzaron valores idénticos. Las fortalezas constatadas con la aplicación de esta herramienta radican en que:

- *Está normada la información requerida para el registro de productos con nuevos ingredientes farmacéuticos activos y genéricos; existen tiempos límites para procesar las solicitudes; el personal sigue procedimientos normalizados de operación y el registro aplica también a los productos fabricados localmente.*

Las limitaciones fundamentales que se evidenciaron se relacionan con lo siguiente:

- *Falta de exigencia del Certificado OMS a los países acogidos al Esquema, y de controles; no utilizar comisiones de expertos externos ni monitorear los tiempos de demora conforme los grados de novedad; tomar las decisiones solamente por la ARM; no disponer de vías expeditas para categorías seleccionadas de productos; no poseer bien desarrollados cuerpos de apelación de las decisiones; falta de automatización y de publicación regular de la lista de productos registrados.*

c) Resultados de “Reglamentación de Vacunas: desarrollo de los organismos actuales de reglamentación farmacéutica.” Fueron aplicados los 10 indicadores correspondientes al proceso de concesión de licencias. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla No. 38, Anexo No. 10 y los del año 2000 fueron los otorgados al CECMED por el Equipo de Inspección de la OMS. Se evidenció una ligera mejoría del desempeño a partir del 2000. Las fortalezas identificadas son:

- *Se evalúan las instalaciones de fabricación y el producto para el registro; es único el estándar de evaluación para las vacunas nacionales y de importación; hay lineamientos escritos para el expediente de solicitud, su revisión y la evaluación de BPF; se realizan consultas entre fabricantes y la ARM antes de presentar una solicitud; y existe una lista de los productos biológicos registrados.*

Se evidenciaron como problemas, la ausencia de criterios para las desviaciones del proceso normal de registro; y para la selección y uso de expertos, sobre lo que se ha trabajado a partir del 2000 sin estar totalmente solucionado en el 2002. Falta la definición de todas las situaciones en las que el proceso normal de registro puede modificarse, con los requerimientos conceptuales para su variación. No obstante, ya están disponibles los requisitos para el registro de vacunas suministradas por organismos de las Naciones Unidas, que en la práctica constituyen una particularidad. También se aplica el Registro Condicional desde inicios del 2002, como una flexibilidad con la cual, ciertos productos pueden comercializarse bajo condiciones especiales, aunque todavía no se dispone de una metodología suficientemente descriptiva para ello.

d) Resultados de “Herramientas para la recolección de datos para la revisión de las funciones Reguladoras de Vacunas Nacionales. Revisión 2.03, Diciembre del 2001.” Esta guía, con 17 indicadores, muy completa y detallada para la función básica de Registro de Medicamentos e inmunobiológicos, arrojó en sus resultados, disponibles en la Tabla No. 39, Anexo No. 10, una conservadora mejoría a través del tiempo, con un 3% de incremento en el valor numérico solamente. A partir de su análisis se distinguen como fortalezas que:

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Evaluación Mediante el Empleo de Indicadores

- *Existe un sistema de registro establecido y operativo que se realiza sobre la base de una apropiada evaluación y con los mismos criterios para los productos nacionales y de importación; se dispone de lincamientos escritos para solicitudes de inscripción y de renovación; se confeccionan resúmenes de las evaluaciones y se siguen PNO en las etapas. Algunas de ellas, fueron ya identificadas.*

Se dedujeron, una vez aplicados estos indicadores, las siguientes necesidades de mejoras:

- *Desarrollo de mecanismos que consideren las evaluaciones de otras agencias; procedimientos para la exención de pasos de evaluación y para la selección y uso de Comités de Expertos; lincamientos para variaciones de los registros; y publicación de la lista de los medicamentos aprobados.*

e) **Resultados del “Estudio Multipaíses sobre Regulación Efectiva de Medicamentos.”** Estos resultados se agrupan según la clasificación de sus 17 indicadores de estructura, procesos, salidas intermedias y resultados y pueden observarse en la Tabla No. 40, Anexo No. 10. De su evaluación se concluye que aunque el desempeño muestra cifras satisfactorias, no se produjo una evolución positiva por permanecer estáticas durante los 5 años. Las fortalezas, de acuerdo con esta herramienta se refieren una vez más a las estructuras y se refieren a que:

- *Están publicados los tipos de medicamentos que requieren de registro; se dispone de requerimientos, lincamientos, procedimientos y criterios de evaluación; se especifica cuándo es necesaria la renovación; y se han publicado los tipos de sanciones a aplicar cuando se viola el registro.*

Y las debilidades:

- *Estructurales: Ausencia de sistema de reclamaciones al retiro del registro.*
- *Del proceso: Ausencia de un programa de reevaluación de productos; y falta de aplicación de sanciones administrativas ante las violaciones del registro.*
- *De resultados: Sin identificar el número de productos sin registrar del total revisado.*

Puede notarse que entre los indicadores de estructura solo no se ha superado la falta de un sistema de reclamaciones para los registros retirados. La insuficiencia responde a que en el sistema regulador en general, las reclamaciones y apelaciones tienen escasa metodología desarrollada. El único indicador de resultado de la guía no se pudo dimensionar por falta de datos. El valor no está disponible por escasa evaluación post comercialización no orientada a identificar y combatir los

productos no registrados, lo que comenzó a modificarse en el 2002, por lo que sus resultados escaparon al alcance de este estudio y podrán evaluarse en posteriores.

f) Resultados de los Indicadores diseñados a partir de los Requerimientos Mínimos de una ARM para Implementar el Registro asistido por Computadora. ” Los 48 indicadores construidos de esta fuente realizan un “barrido” completo de las necesidades esenciales en una ARM para el registro y la satisfactoria conducción del proceso en cuanto a espacio de oficina y equipamiento; personal; legislación; regulaciones, lineamientos; instrucciones; libros; manuales de referencia; herramientas administrativas y PNOs. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla No. 41, Anexo No. 10 y aunque el mejoramiento fue discreto, (un 3% aproximadamente), el desempeño fue elevado, en el 2002 mayor del 90%. Fueron identificadas como fortalezas:

- *Existencia de instalaciones y equipamiento para el registro, manuales, libros de referencia, copias de la legislación, regulaciones y lineamientos; modelos de solicitud de inscripción, renovación y modificación; modelos de certificaciones y de correspondencia; certificados de registro y de renovación con los esenciales mínimos establecidos; el expediente ajustado al contenido recomendado y los PNOs dispuestos para un elevado número de pasos del registro.*

Los aspectos no superados se relacionan con:

- *Falta de copias suficientes de legislación, regulaciones; ausencia de referencias como índices de Colorantes, de Códigos y Abreviaturas utilizadas; de herramientas como lista de medicamentos de uso exclusivo de hospitales o su equivalente; de modelos de Certificados tipo OMS en los 4 primeros años; falta de PNOs para la distribución de las partes de una solicitud para su evaluación; y ausencia en el expediente de constancia de cobro de solicitud o mecanismo equivalente.*

g) Resultados de Indicadores diseñados de “Autorización de Comercialización de Productos Farmacéuticos con especial referencia a los Productos Multiorigen” Sus 37 indicadores fueron sobre Actividades Operativas para el Registro. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla No. 42, Anexo No. 10 y evidenciaron moderadas transformaciones durante la etapa. Fueron consideradas como fortalezas con la aplicación de esta herramienta:

- *Se publican los tiempos requeridos para el registro, hay lineamientos para los solicitantes y modelos de solicitud con su instructivo; se mantienen relaciones con la industria durante la evaluación; se realizan ensayos de laboratorio como parte del proceso de evaluación; y son racionales las políticas de registro para asociaciones de dosis fijas y de estudios de bioequivalencia.*

Mientras que las debilidades y oportunidades de mejoras se refieren a:

- *Limitaciones en la declaración de políticas de registro; publicación de los procedimientos administrativos de la ARM y líneas de comunicación apropiadas; necesidad de definir y ejecutar comunicación regular con formato definido entre evaluadores y otros departamentos, expertos asesores e inspectores de BPF y en las relaciones con la industria; responsabilidades y obligaciones de la ARM sobre confidencialidad; ausencia de mecanismos definidos para informar progreso de las solicitudes; escaso desarrollo de procedimientos para apelaciones; falta de comunicación a la OMS de las decisiones regulares; insuficiente metodología para el uso de expertos externos y de ausencia de conflicto de intereses; no publicación de los nuevos productos registrados ni la lista consolidada.*

h) Resumen de los resultados de la evaluación mediante indicadores del Registro de Medicamentos.

La situación diagnosticada como resumen de las 7 guías de indicadores aplicadas en términos cuantitativos al registro de medicamentos, se muestra en la Tabla No. 43.

Tabla No. 43

Resumen de la Evaluación de Indicadores para el Registro de Medicamentos en Cuba

	Guía Empleada	1998	1999	2000	2001	2002	I A
1) Indicadores de Monitoreo de las Políticas Nacionales de Medicamentos. Total de Indicadores 5							
Desempeño Evaluado No.	4	4	4	4	4	4	0
Desempeño Evaluado %	80	80	80	80	80	80	0
2) Regulación Efectiva de Medicamentos: ¿Qué pueden hacer los países?. Total de Indicadores 21							
Desempeño Evaluado No.	12	9	9	9	12	12	0
Desempeño Evaluado %	57	42,8	42,8	42,8	57	57	0
3) Reglamentación de Vacunas. Total de Indicadores 10							
Desempeño Evaluado No.	8	8	8,5	8,5	8,5	8,5	0,5
Desempeño Evaluado %	80	80	85	85	85	85	5
4) Revisión de las Funciones Regulatoras de Vacunas. Total de Indicadores 17							
Desempeño Evaluado No.	9	9	9	9,5	9,5	9,5	0,5
Desempeño Evaluado %	52,9	52,9	52,9	55,9	55,9	55,9	3,0
5) Estudio Multipaíses de Regulación Efectiva. Total de Indicadores 17							
Desempeño Evaluado No.	12	12	12	12	12	12	0
Desempeño Evaluado %	70,6	70,6	70,6	70,6	70,6	70,6	0
6) Requerimientos de una ARM para asistir el Registro por computación. Total de Indicadores 48							
Desempeño Evaluado No.	42	42	41	41,5	43,5	43,5	1,5
Desempeño Evaluado %	87,5	87,5	85,4	86,5	90,6	90,6	3,1
7) Autorización de Comercialización de Productos Farmacéuticos. Total de Indicadores 37							
Desempeño Evaluado No.	9	9	9	11	12	12	3
Desempeño Evaluado %	24,3	24,3	24,3	29,7	32,4	32,4	8,1
Número Total de Indicadores 155							

Leyenda: A = Incremento entre el año 1998 y el 2002.

De su análisis salta a la vista el adecuado nivel mínimo mantenido durante toda la etapa en casi todas las guías y resultados superiores a los logrados en la evaluación del sistema regulador. Esto es representativo de un desarrollo preferencial del registro de medicamentos en la etapa precedente a la evaluada. El desarrollo fue lento con casi 5 de las 7 guías aplicadas con los

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Evaluación Mediante el Empleo de Indicadores

mismos valores y discretos incrementos en las 2 restantes, en lo que influyeron factores como la pérdida de la automatización en esta función que restó capacidad de desempeño. A diferencia del comportamiento del Sistema Regulador, para el registro las mejoras en la etapa no estuvieron dadas solamente para las vacunas, aunque las dos guía aplicadas al respecto (3 y 4) sí reflejaron progresos. El mayor nivel de mejoras se evidenció con las guías 6 y 7, muy específicas de esta función. Los requerimientos para asistir el registro por computación alcanzaron puntuación muy satisfactoria, lo que es representativo del buen nivel con el que esta función asumió la automatización. En el Gráfico No. 8 se ilustra el comportamiento de los indicadores en cuanto a la puntuación de cada una de las guías durante los 5 años evaluados. En el eje de las X, se identificó la guía con el mismo número de la tabla para hacer más sencilla su representación. En el Anexo No. 11 se resumen las fortalezas y debilidades diagnosticadas.

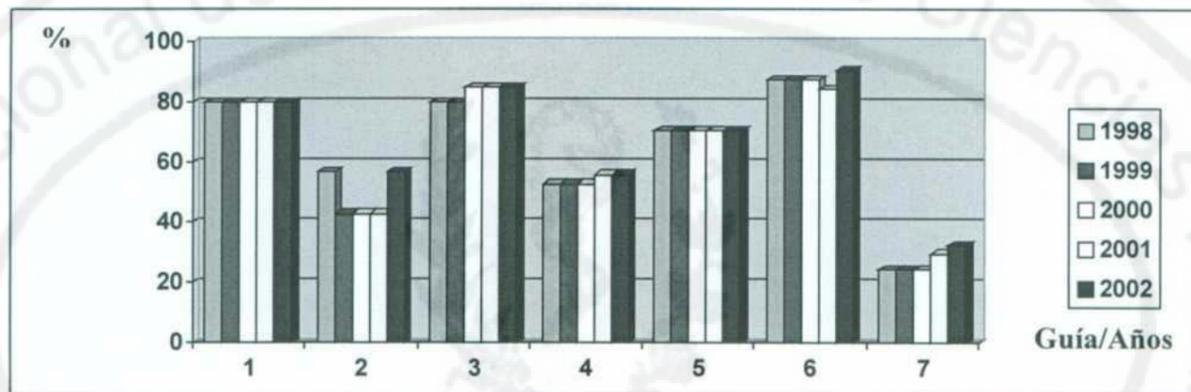


Gráfico No. 8. Resumen del Diagnóstico de la Función de Registro de Medicamentos

Resalta la coincidencia de las debilidades que en términos cuantitativos se aprecian como resultados de este capítulo, y los cualitativos obtenidos con la caracterización del sistema regulador y el registro de medicamentos, lo que evidencia las dificultades a solucionar. Las mayores fortalezas radicaron en las estructuras, mientras que los procesos necesitan desarrollo y los resultados captación de información. Son elementos novedosos de esta evaluación el desarrollo de una metodología propia con sistema de puntuación, el desarrollo de perfiles para la regulación y el registro que servirán de referencia para futuras evaluaciones. Las fortalezas y debilidades cuantificadas han sentado bases para una matriz de mejoramiento y la toma de medidas. Los problemas han sido identificados, el próximo paso es el desarrollo de estrategias y sistematizar la evaluación para medir los cambios y las mejoras.



Capítulo 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Buenas Prácticas Regulatoras

3. 4. Resultados de Buenas Prácticas Regulatoras

3.4.1 *Estado del Arte*. La búsqueda de información realizada sobre este tema incluyó más de 40 referencias internacionales y múltiples nacionales, lo que nos permitió actualizar con relación a las bases y a los más recientes pronunciamientos sobre la materia. Se revisaron documentos relacionados con tres grandes tendencias de respaldo para la regulación de medicamentos: los lineamientos sobre adecuadas políticas farmacéuticas, con documentos tales como “Contribución a la actualización de los lineamientos de la OMS para el desarrollo de políticas de medicamentos nacionales”⁽¹⁷⁰⁾ guías para la regulación de medicamentos con publicaciones como las “Pautas para el Establecimiento de un Programa Nacional de Control de Medicamentos”⁽¹⁷¹⁾ de la OMS, y la tercera sobre la medición de la eficiencia entre las que se encuentran entre otras mencionadas con anterioridad al referirnos al uso de indicadores, “Análisis Comparativo de políticas de medicamentos nacionales” sobre el segundo taller realizado por la OMS al efecto.⁽¹⁷²⁾ Las referencias nacionales sobre la evolución del entorno y la reglamentación farmacéutica también fueron un resultado y se organizaron separadamente, quedando disponibles para futuros trabajos de profundización en la legislación y regulación de medicamentos. Con esta identificación del estado del arte, fue posible realizar el análisis y síntesis de los datos y realizar posteriormente el diagnóstico de necesidades. Aspectos específicos de la regulación de vacunas fueron analizados en “Regulación y licencias de productos biológicos en países con autoridades reguladoras de reciente desarrollo.”⁽¹⁷³⁾ Fueron revisados para su aplicación en esta parte de nuestra investigación otros lineamientos para medicamentos y biológicos citados previamente. En la Tabla No. 44 que a continuación se expone, ilustramos algunos los más significativos.

Tabla No. 44

Normativas para la Regulación y el Control de Medicamentos por las ARM

- Principios orientadores para los pequeños servicios nacionales de reglamentación farmacéutica. OMS, 1990.
- Lineamientos para las autoridades nacionales sobre el aseguramiento de calidad de productos biológicos. OMS, 1992.
- Declaración del Grupo Internacional de Trabajo sobre Transparencia y Responsabilidad Pública en la Regulación Farmacéutica. AIS, 1996.
- Regulación y Licencias de productos biológicos en países con autoridades reguladoras de reciente desarrollo, OMS, 1995.
- Autorización de Comercialización de Productos Farmacéuticos con Especial Referencia a Productos de Fuentes Múltiples (Genéricos). Un Manual para Autoridades Regulatoras de Medicamentos OMS, 1999.
- Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica. Departamento de Vacunas y Productos biológicos. OMS, 1999.

3.4.2. **Diagnóstico.** A partir de la evaluación de las herramientas disponibles se identificó la presencia de normativas que cada vez más, brindan elementos sobre la eficiente implementación de la regulación, sobre las bases de su organización, alcance y respaldo necesario y de la medición de su desempeño mediante indicadores. Resultó evidente que la medición del desempeño de las funciones de las ARM y su capacidad para regular han evolucionado rápidamente en los últimos años y que los indicadores que contemplan de forma creciente un mayor número de aspectos y se desglosan más, los que son aplicados por la OMS, entre otros, con mayor regularidad, así como la falta de una total correspondencia entre los mismos y los lineamientos. Entre lo general de los lineamientos, lo particular de los indicadores y en medio de entornos muy diferentes deben acometer sus misiones las ARM, por lo que concluimos la necesidad de diseñar y desarrollar una herramienta de aseguramiento de calidad para el Sistema Regulador de Medicamentos y el adecuado accionar de una ARM que contemplara sus funciones básicas y su capacidad para regular, basada en las guías y compatibles con los indicadores actuales emitidas fundamentalmente por la OMS, de manera integrada y armónica ya que la misma no existe en el ámbito internacional ni en el nacional.

Resultó lo más lógico desde nuestro punto de vista, que tal y como planteó la OMS desde 1999,⁽³⁴⁾ la nueva herramienta de aseguramiento de calidad farmacéutica, estuviera en concordancia con las Buenas Prácticas, ya que las ARMs desarrollan y aplican BPF, BPL, BPC⁽¹⁷⁴⁾ y otras, sin embargo, carecen de Buenas Prácticas específicas para las actividades reguladoras de su competencia. La necesidad de integración y correspondencia entre las normativas y los indicadores para evaluar su efectividad, fue diagnosticada en este estudio.

Dado que hemos constatado que existe una frecuente confusión entre las BPR y los SGC, analizamos estos conceptos para esclarecer el enfoque de nuestro trabajo a los lectores. La ARM, es una organización para la regulación, fiscalización y el control de calidad de medicamentos, y por tanto susceptible de establecer la dirección de su trabajo internamente mediante un SGC que comprenda su política y objetivos, la planificación, el aseguramiento, el control y la mejora continua de la calidad; estos sistemas, ya han sido ampliamente descritos en las normas ISO.^(175,176) Las Buenas Prácticas Reguladoras, con la concepción de la OMS y similarmente a otras existentes para diferentes campos del aseguramiento de calidad farmacéutico, definen un modo de hacer bien para alcanzar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. De esta forma, las Buenas Prácticas Reguladoras son un elemento del aseguramiento de calidad, como un conjunto de lineamientos para realizar acciones

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Buenas Prácticas Regulatoras

planificadas y sistemáticas para garantizar que con su aplicación se alcancen los resultados deseados en la regulación de medicamentos y poseen un carácter global, aplicables a cualquier ARM. Los SGC contribuyen decisivamente a que los procesos dentro de una ARM particular transcurran siempre del mismo modo, impidiendo las desviaciones y estableciendo los procedimientos que permitan su detección para que puedan ser corregidas mediante acciones adecuadas y prevenir su reiteración. Resulta evidente el sinergismo y la mutua contribución de los SGC y de las BPR, así como el carácter particular de los primeros y el general de las últimas. Las ventajas de esta integración son evidentes, lo que justifica el trabajo de 5 años del PERF en la Unión Europea con este enfoque.

Es por ello que resulta indispensable resaltar, que la herramienta identificada con esta investigación es de alcance universal, las Buenas Prácticas para la Regulación de Medicamentos. Debido a que su diseño y desarrollo se materializa en Cuba y en su ARM, es imperativo que se ajusten a esta realidad y se publiquen con el amparo legal de las autoridades sanitarias nacionales. Corresponde a los Organismos Internacionales como la OMS, su generalización.

3.4.3 Diseño y Desarrollo de las Buenas Prácticas Regulatoras. Se destinaron para ser aplicadas por ARM que operen con y sin SGC Total, aunque en ese caso podrían contribuir a obtener resultados óptimos, de forma que, tal y como ha sucedido con las BPF de la OMS, por ejemplo, mantengan siempre sus principios básicos vigentes, aunque su filosofía y alcance, evolucione en el tiempo, con nuevas versiones.

a) Enfoque y alcance. Se consideró conveniente confeccionar las BPRC describiendo en ellas el conjunto de aspectos básicos de las funciones regulatoras destinadas a su efectivo y eficiente cumplimiento, de forma tal que sirvieran como una guía enfocada a la práctica reguladora y actualizada conforme los criterios vigentes en el mundo. Se abordaron también, por tanto, los requisitos específicos para las funciones básica de control de una ARM.

b) Contenido. Se tuvo en cuenta para determinar su contenido, principal pero no únicamente los lineamientos de la OMS para el trabajo de las ARM y elementos aplicables tanto a medicamentos como a vacunas y biológicos, de forma que, sin ser únicamente para la regulación de vacunas, estuvieran recogidos los principios al respecto.⁽¹¹⁾ Se realizó una adaptación del conjunto de disposiciones que se consideraron procedentes, y se organizaron

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Buenas Prácticas Regulatorias

con una secuencia lógica. En otros casos fue necesario diseñar propuestas propias a partir del conocimiento y experiencia sobre el tema y la interpretación de los pronunciamientos aplicables de algunas Agencias.

La normativa se diseñó incluyendo los términos y definiciones aplicables, requerimientos para las 6 funciones básicas de las ARMs, la capacidad para regular medicamentos y vacunas y adicionalmente, como es característico de las buenas prácticas, las exigencias para las instalaciones, locales, personal y documentación, La transparencia, selección y uso de expertos externos y comités de expertos fueron requisitos incorporados por su importancia para alcanzar un adecuado desempeño. La participación en el Esquema de la OMS se adicionó por el importante papel del mismo en el aseguramiento de calidad farmacéutica⁽³⁾

c) **Formato.** Se adoptó el formato de Regulación conforme está establecido en el procedimiento que norma este tipo de documentos en el sistema de documentación del CECMED, y se desarrollaron capítulos subdivididos en incisos y acápites cuando fue necesario. En cada uno de los capítulos y acápites se incluyó el principio o criterio básico sobre el tema, que sustenta su esencia, a continuación las generalidades aplicables y posteriormente el conjunto de disposiciones que fueron consideradas indispensables para su ejecución. Solamente al abordar la transparencia, aspecto reconocido como de especial trascendencia para el trabajo de una ARM, se incorporó una introducción con el objetivo de brindar la mayor cantidad de elementos que permitieran la comprensión requerida. Se adoptó en este sentido un enfoque didáctico, explícito y un lenguaje claro y regulador, abundando en detalles para transmitir con claridad el mensaje y que se pudiera aprender de su revisión, lo que fue una premisa en todo el desarrollo del documento. La Regulación se estructuró con 11 capítulos, 125 aspectos generales y 176 particulares, lo que implicó un total de 301 requerimientos. El capítulo de Reglamentación y Sistema de Regulación fue el más amplio debido a que para todas y cada una de las acciones de una ARM se requiere de base legal y metodológica. En cuanto a su extensión se destaca también el acápite referido a la función básica reguladora de Registro de Medicamentos, motivado por su complejidad y por la abundancia de recomendaciones publicadas para su efectiva y eficiente ejecución. Como regulación debe ser revisada cada 5 años como máximo y cabe destacar que, dada su importancia en el fortalecimiento de las estructuras y de sus procesos, requiere de amplias estrategias para su implementación, que permitan su monitoreo y la detección del impacto

sanitario de los resultados esperados. Es todo ello lo que permitirá su perfeccionamiento, retroalimentación y mejora continua en próximas ediciones.

La organización y contenido de las Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas (BPRC) se muestran en la Tabla No. 45.

Tabla No. 45

Organización y Contenido de las BPRC

Capítulo	Tema	Aspectos Generales	Aspectos Particulares
I	Generalidades	-	-
II	Glosario. Términos y Definiciones	9	-
III	Reglamentación y Sistema de Regulación de Medicamentos, incluyendo Vacunas	30	44
IV	Transparencia	3	28
V	Personal	7	17
VI	Selección y uso de Expertos y Comités	9	4
VII	Instalaciones y Equipamiento	9	-
VIII	Desempeño de las Funciones Reguladoras Básicas	-	-
A	Registro Sanitario de Medicamentos y Biológicos	17	35
B	Inspecciones de BPFPPF. Licencias de Fabricantes	10	-
C	Ensayos de Laboratorio	10	9
D	Evaluación Clínica de Seguridad y Eficacia	5	3
E	Liberación de Lotes de Vacunas y Biológicos	1	7
F	Vigilancia Post Comercialización. Vigilancia del Comportamiento de las vacunas en el Campo	5	-
IX	Participación en el Esquema de Certificación OMS	6	1
X	Documentación	4	28
XI	Bibliografía	-	-
11	Total	125	176

El nivel de aprobación seleccionado fue el Buró, como organismo superior del CECMED y rector de su desempeño, tal y como corresponde a un documento que, aunque posee un carácter universal, ha sido desarrollado en Cuba y debe responder a la estructura legal y reguladora vigente en el país. El contenido íntegro de las BPRC, así como el de la Resolución del Buró que la implemento se incluye en el Anexo No. 13.⁽¹⁷⁷⁾

3.4.4. Particularidades de su Aplicación en Cuba. Los aspectos específicos que se adicionaron a la herramienta general para su aplicación en el país, estuvieron en concordancia con las particularidades identificadas en la caracterización de la regulación de medicamentos en Cuba y del entorno farmacéutico y pueden resumirse como sigue:

- La ARM fue referida siempre con su nombre, CECMED;

- En su contenido fueron incorporados elementos referidos a los campos de control particulares del CECMED, como son los diagnosticadores y la regulación y el control de sangre como materia prima farmacéutica;
- En el contenido fueron incorporadas las precisiones aplicables a las ARM a cargo de la regulación de vacunas dadas las condiciones nacionales de fabricación e investigación-desarrollo de un variado número de vacunas;
- Fueron tratadas especialmente las recomendaciones y señalamientos de la inspección realizada al CECMED por un equipo de la OMS en el año 2000 sobre su capacidad para regular vacunas y las 6 funciones básicas de control, y la validación prospectiva tomó en cuenta también estos elementos;
- La transparencia fue tratada muy ampliamente, tomando en cuenta la necesidad de desarrollo de este aspecto por el CECMED y la baja puntuación alcanzada en la medición de su desempeño al respecto; también se incluyeron medidas específicas al alcance de esta ARM en un corto período de tiempo para mejorar este aspecto;
- Fueron incorporados los requerimientos aplicables para dar solución a todas las debilidades identificadas en la evaluación de la regulación y el registro de medicamentos.
- La misión actualizada del CECMED fue descrita en esta regulación;
- En el respaldo legal fue incluida la necesidad de una Ley de Medicamentos por la ausencia de la misma en Cuba y las acciones interrumpidas para su realización en nuestro país;
- En la vigilancia post comercialización se describió la retroalimentación requerida entre el CECMED y las instituciones que dentro del SNS y el MINSAP colectan y procesan las RAM y los EACI, ya que en el país ésta es la organización existente.

Como puede observarse, las particularidades son mínimas por lo que aún y cuando se denominan Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas, es incuestionable que poseen carácter universal.

3.4.5. Discusión del Contenido de las BPRC. A continuación discutimos los temas de la regulación referidos a medicamentos:

a) Glosario. Se incorporaron 9 definiciones con el significado que en el contexto presentaban para facilitar la comprensión. Las mismas constituyen un aporte importante a la cultura indispensable para la aplicación de estos requerimientos, entre ellas.

- *Autoridad Reguladora de Medicamentos*
- *Buenas Prácticas Reguladoras*
- *Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos*
- *Esquema de Certificación de la OMS de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional*
- *Medicamento de uso humano*
- *Registro de Medicamentos y de otros productos con fines sanitarios*
- *Transparencia*

a) Reglamentación y Sistema de Regulación de Medicamentos incluyendo Vacunas. Partió del principio de establecer la misión de una ARM y la orientación de este sistema para que pueda alcanzarse. Se destacó que esta misión requiere que sus actividades cuenten con el respaldo de las regulaciones sanitarias, administrativas y legales, las que deben ser apropiadas para cada realidad, eficaces para los objetivos de la salud pública definidos y flexibles para tomar en cuenta ágilmente los elementos del conocimiento que brinda el progreso científico- técnico y al mismo tiempo permitir el reconocimiento de las excepciones que son necesarias en esta compleja materia. En este capítulo se describió como premisa el reconocimiento de que una ARM debe poseer capacidad ejecutiva, autoridad y autonomía para ejercer sus actividades reguladoras y estar capacitado para poner en práctica las políticas farmacéuticas, utilizando los instrumentos de la legislación y la reglamentación.

Se declaró que la actividad de una ARM debe basarse en la efectiva legislación farmacéutica con estructura administrativa, funciones, atribuciones, responsabilidades y procedimientos técnicos y administrativos claramente precisados, para lo que se estableció la necesidad de:

- *Contar como respaldo legal de carácter supremo, con una Política de Medicamentos actualizada y aprobada por las autoridades competentes del país.*
- *Disponer de una Ley de Medicamentos o legislación específica equivalente, actualizada y vigente, así como de otros instrumentos legislativos con suficiente flexibilidad para dar respuesta a las necesidades de actualización de las regulaciones en correspondencia con los avances científicos y los cambios en el mercado, entre otros elementos dialécticos.*
- *Contar con las bases legales necesarias para el establecimiento del sistema regulador de medicamentos en general, incluyendo las vacunas y de autoridad para su implementación; con legislación farmacéutica de apoyo a la actividad del ARM, firme, clara y justa, dirigida a los aspectos relevantes y con sanciones apropiadas ante las violaciones. Fueron enumerados los aspectos básicos a*

contemplar.

En este capítulo se señaló la indispensable independencia operativa de la ARM con relación a la industria, a los organismos de gestión y de todos aquellos a los cuales regula; se refirió a su estructura, capacidad técnica y a la conveniencia de operar con un SGC; a las facultades que requiere para realizar sus funciones y la necesidad de disponer de un “Sistema de Retirada de Productos Defectuosos del Mercado” y de “Confirmación de su Destrucción.” Como parte del funcionamiento de la ARM fue descrita la importancia de un permanente Plan de Desarrollo Institucional, la publicación de los servicios y las cuotas vigentes, instrucciones para los solicitantes, las características de las relaciones de la ARM con la industria farmacéutica, de mecanismos para informar a los solicitantes el estado de las regulaciones, de sus solicitudes y la colaboración con otras ARMs y con la OMS. Por último, este capítulo se refirió a los requisitos de las Funciones Básicas del Sistema de Regulación administrado por la ARM, el sistema de evaluación permanente de cómo alcanza su misión y los objetivos de la regulación mediante indicadores del desempeño, entre los cuales se encuentra el cumplimiento de las propias BPRC y la necesaria disponibilidad de estadísticas adecuadas para garantizar el monitoreo en términos cuantitativos.

c) *Transparencia.* Este capítulo tiene una amplia extensión, lo que se justifica por la naturaleza de las funciones de una ARM, que implica que se le entregue y genere a su vez abundante información por el desarrollo de procedimientos y la toma de decisiones regulatorias. Otro motivo es el beneficio para la comunidad científica y el público en general cuando se pone a su disposición información entregada y producida por la ARM. Aquí se estableció que la ARM debe crear las bases para garantizar su accionar eficiente y honesto a favor del interés sanitario de protección a la población, como entidad pública en función de salvaguardar la salud para todos los casos donde estén implicados los medicamentos; que existirá transparencia en cuanto a sus procedimientos reguladores y otros resultados sobre todo para los afectados por tales regulaciones, profesionales, consumidores y el público en general. Se dispuso que la ARM debe suministrar información y dejar claro los tipos de información que quedan a disposición para la consulta, con regulaciones y procedimientos explícitos de su responsabilidad al respecto y que debe ejecutar un conjunto de acciones para preservar y dar a conocer los términos del secreto y la confidencialidad y evitar el conflicto de intereses. Se declaró que se deben definir las situaciones de conflicto de intereses e incluir, entre los requisitos de selección del personal, disposiciones específicas sobre la ausencia de

intereses en posible conflicto con sus responsabilidades durante la realización de su trabajo⁽¹⁷⁸⁾

d) Personal. En el Capítulo V se describieron las características del Personal de una ARM, por ser los recursos humanos un factor primordial para mantener un adecuado SGC y para el desempeño de sus responsabilidades dirigidas a la apropiada regulación y vigilancia sanitaria de los productos sujetos a su control. Fueron tratados los requerimientos de número, calificación, capacitación, plan de entrenamiento y la higiene del personal. Se abordaron la organización y disposiciones particulares en cuanto a ética, confidencialidad y ausencia de conflicto de intereses. Se enumeraron los requerimientos indispensables para la capacitación, el plan de entrenamiento del personal y el régimen de los expertos externos y comités de expertos por su condición de personal en prestación de servicios a la ARM.

e) Selección y Uso de Expertos Externos y Comités de Expertos. Fue el objeto del Capítulo V, habiéndose incluido este tema por ser una modalidad frecuente para incrementar la experticia disponible en las ARM y la imparcialidad de sus decisiones⁽¹⁷⁹⁾ y porque la metodología para su selección, interacción con evaluadores, informes y código de conducta están todavía pobremente desarrollados en el CECMED. Quedó declarado que sin ser personal propio, deben cumplir los mismos requisitos y prácticas en las funciones que realicen para con la misma, por lo que se describe todo un subsistema de calidad sobre este particular. Su orden a continuación del capítulo del personal, respondió a su estrecha relación con los requerimientos generales ya antes identificados para el mismo.

f) Instalaciones y Equipamiento. A estos aspectos se dedicó el Capítulo VII. Los mismos, junto a los recursos, se encuentran entre los más difíciles de implementar en cualquier código de buenas prácticas, ya que se requiere de inversiones y financiamiento para ello. No obstante, bajo un enfoque de esenciales mínimos, se describieron las áreas indispensables y sus características. Las instalaciones típicas necesarias para el trabajo de una ARM⁽¹⁴⁾ fueron enumeradas como Áreas de Espera, de Recepción, de Evaluación de las Solicitudes, de Archivo, de Computación, Biblioteca y Laboratorios. En cuanto a equipamiento, la regulación se refirió solamente al esencialmente vinculado con el desempeño de sus funciones básicas, incluyendo el de los laboratorios de control analítico.

Los próximos capítulos, identificados aquí con los incisos g, hasta el 1, fueron descritas las bases, el respaldo y las características bajo las cuales se deben implementar cada una de las funciones básicas reguladoras de medicamentos. En este documento no nos referiremos a los acápites de diagnosticadores ni al control regulador de sangre, por apartarse de los objetivos de nuestra investigación, centrada en medicamentos.

g) **El Registro Sanitario.** Se reconoció por definición, como la actividad primordial de una ARM alrededor de la cual se organizan todas sus funciones básicas, y por esa razón recibió un tratamiento particular en estas BPRC.⁽¹³⁾ Es el acápite más extenso de las funciones, en el que se relacionaron los requerimientos de su respaldo legal, el subsistema de calidad con el que debe conducirse, el respaldo metodológico y documental necesario, las características de sus plazos y la definición de los patrones de calidad, seguridad y eficacia a seguir. Como el tiempo que demora el registro es uno de los problemas sociales en los que se involucran con gran responsabilidad las Autoridades Sanitarias, por cuanto determina el acceso oportuno del producto al mercado,⁽¹⁸⁰⁾ fue tratado como uno de los indicadores necesarios para medir el desempeño del proceso el cumplimiento de los plazos establecidos. Se identificó también el empleo del Esquema de la OMS y sus certificados como requisito para el registro de los productos de importación; se destacó la importancia de la retroalimentación de los resultados de seguridad y eficacia en la vigilancia post-comercialización; la ventaja del empleo de la automatización para la administración de la información generada en este proceso; la necesidad de publicación periódica de los productos registrados; de disponer de los criterios para exonerar productos del proceso normal de registro y de metodologías de evaluación expeditas. Fueron descritos los patrones para la evaluación, se relacionaron los esenciales mínimos que deben estar descritos en PNOs y registros y se destacó la importancia de aplicar medidas sancionadoras a los incumplidores de las responsabilidades que implica el registro para su titular, como son las renovaciones no ejecutadas y las modificaciones que se apliquen sin la aprobación de la ARM.

h) **Inspecciones de Buenas Prácticas.** Dado que las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos constituyen la base sobre la cual se construye la calidad de los productos y la referencia para el otorgamiento de las Licencias de Producción a los Establecimientos Farmacéuticos que se dedican a estas operaciones y son la parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos son fabricados consistentemente y controlados para la obtención de los patrones de calidad fijados por la ARM y aceptados por

el mismo en el proceso de registro, el inciso B del capítulo VIII de las BPRC comprendió las prácticas adecuadas en cuanto a esta función básica. Se estableció como principio, el respaldo legal para la actividad; la necesidad de disponer de PNOs para conducirla, de establecer los intervalos adecuados para realizarlas, y su justificación. También se destacó la importancia de mantener las evidencias que demuestren su cumplimiento; de desarrollar y aplicar procedimientos para monitorear el proceso de inspección, de definir las acciones de seguimiento y de aplicar las medidas sanitarias de seguridad y las sanciones procedentes ante las infracciones de las disposiciones vigentes detectadas.

Este capítulo, aunque reconoce la importancia de las BPF, parte del hecho de que no son las únicas, por lo que también trató sobre la necesidad de desarrollar inspecciones para constatar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Distribución,⁽¹⁸¹⁾ como la base para obtener las licencias por los establecimientos involucrados en la distribución, importación y exportación de medicamentos, destacando el rol que desempeñan en el mantenimiento de las características de calidad, seguridad y eficacia que han sido demostradas para los productos hasta el proceso de fabricación. De manera análoga destacó la importancia de las inspecciones por el papel de estos establecimientos en la preservación de la cadena de frío y en la eficiencia de los retiros y las destrucciones sobre lo que fueron incluidos requerimientos al respecto, por constituir la garantía de que los productos defectuosos no llegarán a ser utilizados y de que el riesgo inherente a su presencia en el mercado ha sido eliminado.

i) Ensayos de Laboratorio. En su condición de función básica de una ARM para realizar las comprobaciones de calidad necesarias, fueron caracterizadas fundamentalmente en cuanto a sus requisitos de operación coincidentes con los establecidos para un SGC, abordados en el inciso C del capítulo VIII, con 10 aspectos cruciales identificados. Éste es el único aspecto que aplica en una ARM y fuera de ella con idénticas características, ya que los análisis de laboratorios deben realizarse con la misma garantía a los diferentes niveles del control de calidad. Se destacó la necesidad de contar con un Administrador de Calidad, un Manual de Calidad, un Plan de Desarrollo del Personal de los Laboratorios, un Sistema de Auditoría y Revisión, Procedimientos de Validación de los métodos de ensayo que se aplican, Programas de Seguridad y los PNOs correspondientes a las operaciones y uso. Se fijaron también como objetivos a alcanzar para patrones y reactivos, su empleo apropiado, calibración y mantenimiento y la participación del laboratorio en estudios de suficiencia y colaborativos

con otras instituciones para demostrar la efectividad del trabajo e impulsar la mejora continua de la calidad.

j) Evaluación Clínica de Seguridad y Eficacia. En el inciso D del propio capítulo VIII, se destacaron los requerimientos reguladores para este indicador. Las disposiciones relacionadas trataron del establecimiento de una política de cumplimiento de todas las buenas prácticas aplicables durante la realización de los ensayos clínicos; la publicación de los lineamientos descriptivos de las situaciones en las que se requieren ensayos clínicos y de la aceptación de los ensayos realizados en el extranjero, brindando consideraciones de los datos clínicos para vacunas de uso nacional, del contenido y formato de la información a presentar; así como de la necesaria disponibilidad y acceso de experticia en epidemiología, estadísticas, productos y métodos de ensayo durante la evaluación que al respecto, realiza una ARM.

k) Liberación de Lotes de Vacunas y Productos Biológicos. Parte del reconocimiento de que los productos biológicos poseen una elevada variabilidad intrínseca debido a la naturaleza de sus materiales de partida a los procesos y los métodos de bioensayos que involucran, y que se justifica la necesidad de un control lote a lote por parte de la ARM, además del realizado por su fabricante. Por ello es una función básica particular solamente para las ARM con producción nacional de vacunas, por lo que su nivel normativo es menos intenso que el de funciones como el registro, las inspecciones de buenas prácticas y la vigilancia post comercialización, lo que se refleja en la extensión de este acápite.

l) Vigilancia Post Comercialización. También conocida como farmacovigilancia, sus prácticas recomendadas fueron ubicadas en el inciso F y final, y trataron los esenciales reguladores de una de las funciones básicas que requiere de mayor alcance de una ARM. Este aspecto incluyó las acciones a ejecutar por una ARM para realizar el control, la investigación y la adopción de las medidas correspondientes ante defectos de calidad, seguridad y eficacia de los productos en el mercado, así como las particularidades de la vigilancia del comportamiento de las vacunas en el campo. Se describió la retroalimentación permanente que se requiere entre la ARM y las instituciones que coleccionan y procesan las RAM y los eventos consecutivos a la vacunación en caso de que no sea la propia ARM la encargada de ello, tal y como resulta frecuente y como sucede en Cuba. Entre las medidas se dispusieron las de existencia de lineamientos escritos y acceso a la información para estos sistemas, la

revisión regular de la seguridad y eficacia y la toma de medidas para que los Titulares de Registro realicen también a su nivel, el monitoreo post-comercialización.

m) Participación en el Esquema de la OMS. Este aspecto ya se mencionó su interrelación como una práctica en el capítulo de registro, y fue el objeto del Capítulo IX, por su papel estratégico como una vía de aseguramiento de la calidad para los productos que se importan y exportan a partir del testimonio de sus respectivas autoridades. Según las BPRC, las ARMs, conscientes de su utilidad y valor deben desarrollar mecanismos para la aplicación del Esquema. Son citados entre ellos la emisión de Certificaciones en el formato recomendado por el Esquema y la importancia de su exigencia, en las solicitudes de trámites que se les presenten, según corresponda; subraya la conveniencia de garantizar la toma de las medidas que el Esquema establece para con los productos veterinarios de animales productores de alimentos, de mantener registros de sus desviaciones y de participar en las investigaciones ante defectos de calidad en productos exportados o importados bajo su alcance.

n) Documentación. Constituye un aspecto básico de cualquier sistema de calidad y como ya hemos considerado, una ARM debe operar sobre esta base como una buena práctica. Los documentos como políticas, leyes, regulaciones, metodologías y procedimientos e información normativa, que resultan indispensables para su trabajo presentan características particulares, por lo que fueron tratados, de forma general y específica en el Capítulo XI de esta guía de requerimientos. Se estableció como una práctica adecuada la suficiente documentación relativa a copias de leyes y regulaciones disponibles para todos los evaluadores, el acceso a bibliografía actualizada, en especial de la OMS y el acceso a INTERNET. Los PNOs para sus operaciones, la presentación de las solicitudes de servicios, para sus evaluaciones y criterios a aplicar durante las mismas y para el proceso de propuestas y toma de decisiones fueron descritos como requerimientos a cumplimentar.

3.4.6. Circulación del Anteproyecto de Regulación de BPRC

El documento diseñado se circuló tanto interna como externamente, fue objeto de presentación en Consejo de Dirección del CECMED y en una de sus reuniones para discutir Estrategias con los directivos de la institución a fin de orientar el trabajo para la asimilación de tan importante reto. Los comentarios recibidos fueron analizados y los precedentes fueron incorporados al documento para su versión final y aprobación. En el Anexo No. 12 se

relacionan un grupo de expertos que fueron consultados en la captación de información en nuestra tesis, tanto en los aspectos que hemos abordado en esta parte como en las precedentes.

3. 4. 7. Validación

a) **Validación Prospectiva de las BPRC.** Fue realizada al proyecto de regulación, como comprobación demostrativa de la medida en que fueron contemplados los requerimientos indispensables para accionar a favor de la solución de las debilidades de la reglamentación nacional sobre medicamentos identificadas en la evaluación de su efectividad. Sus resultados se muestran en la Tabla No. 46.

Tabla No. 46 Validación Prospectiva de las BPRC

No.	Debilidad	Ubicación de Requerimientos en BPRC
Sistema Regulador de Medicamentos		
1	Ausencia de legislación específica de medicamentos (con Sistema Regulador como un todo, funciones de la ARM, a la sustitución de genéricos, controles, sanciones)	III.2; página 3/ III.3; página 3/ III.4, página 3
2*	Notable número de medicamentos sin registraren el mercado	III.c; página 4
3*	Baja relación de productos comercializados sometidos a control de calidad	VIII f; página 28
4	Falta de un documento de política de medicamentos del país	III. 1; página 3
5	Falta de inspección y muestreos programados a establecimientos y productos y toma de medidas con las violaciones. Ambos son insuficientes	III.B.4; 8 y 10; páginas 22 y 23
6	Falta de control y evaluación del impacto de las medidas tomadas	III.30; página 7
7	Falta de caracterización de los defectos de los productos detectados en los controles	III.31; página 8
8	Ausencia de mecanismos de evaluación y monitoreo sistemático del desempeño de la ARM	III.30; página 7
9	Ausencia de motivaciones especiales al personal de la ARM	V; página 11/ III.8; página 5
10	Ausencia de reconocimiento de otras ARM	III.18; página 6
11	Ausencia de sistema de retirada de productos defectuosos del mercado	III.12; página 5
12	Ausencia de mecanismos para confirmar la destrucción de lotes	III.13; página 5
13	Falta firma de ausencia de conflicto de intereses en el personal de la ARM	IV.c; página 10
14	Falta de código de conducta para el personal de la ARM	III.28; página 7
15	Falta de procedimientos escritos para las reuniones con los solicitantes	VIII.A.e; página 20
16	Falta de un efectivo sistema de comunicación/ retroalimentación	III.7; página 5
17	Falta de trazabilidad en los lotes a destruir	III.13; página 5
18	Ausencia de mecanismos para asegurar suficiente experticia en inmunobiológicos	III.8; página 5/ V.2.a; página II/VI. 1 .b; página 14
19	Falta de uso de indicadores en el plan de Desarrollo Institucional	111.15; página 6
20	Falta de cuerpo regulador para la efectividad de su implementación u otro mecanismo al efecto	IV
21	Ausencia de tiempos límites para todas las funciones reguladoras	111.19; página 6
22	Ausencia de sanciones para los incumplidores de los tiempos reguladores	III.28; página 7
23	Falta de automatización para el registro y las inspecciones	VIII.A.8; pág. 19/ VIII.B.1; página 22
24*	Insuficiente aplicación de sanciones	III.4.p; pág. 4/ VIII.B.10; página 23
25	Ausencia de estadísticas y de indicadores del desempeño	III.31; página 7
26	Opción de apelación no disponible para todas las funciones reguladoras y proceso insuficientemente desarrollado en los casos disponibles	III.A.d; página 3
27	No participan en toma de decisiones reguladoras consumidores u otros	IV; página 9
28	Procedimiento de quejas incompleto	III.3.d; página 3
29*	No se dispone de inventario de los productos en el mercado	III.6.d; página 5
30	Insuficientes mecanismos para la rendición de cuentas y la transparencia de funcionamiento del CECMED	III.27; página 7 IV; páginas 9-10
31	Insuficientes esquemas especiales de acceso de medicamentos al mercado	VIII.A.11,12, 13; pág. 19, 20
32	Insuficiente desarrollo de auditorías a las variaciones solicitadas	III.6.b; página 5
Registro de Medicamentos		
33	Ausencia de comisión multi-representativa para otorgar el registro	VIII.A; página 18
34	Ausencia de exigencia del Certificado OMS	VIII.A.5; página 19
35	Insuficiente uso de comisiones de expertos externos y metodología para ello	VI; páginas 14-15
36*	Falta de monitoreo regular de los tiempos del registro según novedad	VIII.A.7; página 19
37	Ausencia de vías expeditas para categorías de productos establecidas	VIII.A.11; pág. 19-20
38	Ausencia de publicación regular de nuevos productos registrados y su lista consolidada	VIII.A.9; página 19
39	Insuficiente desarrollo de criterios y procedimientos para desviaciones del proceso normal de registro y de exención de pasos del mismo	VIII.A.10; página 19
40	Ausencia de criterios escritos para la selección y uso de los criterios y comités de expertos	VI.a; página 14
41	Ausencia de mecanismos que tomen en cuenta evaluaciones de otras ARM	III.25; página 5

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Buenas Prácticas Regulatoras

Tabla No. 46. Continuación		
No.	Debilidad	Ubicación de Requerimientos en BPRC
42	Incompletos los lineamientos para las variaciones de los registros	VIII.A.3.g y h; pág.19
43	Falta de sistema de reclamaciones para los retiro de registros	III.A.d; página 3
44*	Ausencia de un programa de reevaluación de productos	III.6.a; página 5
45*	Falta de información sobre número de productos sin registrar en el mercado	III.6.b y d; página 5
46	Insuficiente aplicación de sanciones administrativas a violaciones al registro	VIII.A.17; página 21
47	Falta de suficientes copias de la legislación y regulación para evaluadores	VIII.A.18; página 18
48	Ausencia de algunas referencias indispensables	VIII.A.14; página 20
49	Ausencia de algunas herramientas administrativas indispensables	VIII.A.14; página 20
50	Falta de PNOs para la distribución de las partes de una solicitud para su evaluación	VIII.A.15; página 20
51	Ausencia de constancia de cobro en el expediente de solicitud o mecanismo equivalente	VIII.A.15.a; página 20
52	Declaración de las Políticas de Registro incompletas	VIII.A; página 18
53	Insuficiente publicación de los procedimientos administrativos de la ARM para el registro y de las líneas de comunicación apropiadas	III.19; página 6
54	Insuficiente comunicación de evaluadores, otros departamentos, expertos asesores e inspectores	III.21; página 6
55	Falta definición documentada de las forma de las relaciones con la industria	III.22; página 6
56	Indefinición de responsabilidades y obligaciones de confidencialidad	IV.b; página 10
57	Ausencia de mecanismos definidos y publicados para conocer progreso de las solicitudes	III.23; página 6
58	Falta de comunicación a la OMS de las decisiones regulares del registro	III.26; página 7/ VIII.A.9; página 19

Pudimos constatar que algunas debilidades correspondieron a insuficiencias en los procesos y sus resultados, por lo que las BPRC como documento de respaldo a la estructura de la regulación de medicamentos no puede, con su emisión, prevenir ni resolver los problemas ocasionados por el incumplimiento o inadecuada implementación de lo que se ha establecido. En todo caso, tal y como hemos discutido en capítulos precedentes, confirmamos que sí se encuentran presentes los requerimientos que caracterizan su adecuado cumplimiento y los métodos de monitoreo encargados de alertar sobre los fallos, y que auxilian en la garantía de que resultados de este tipo no se produzcan de forma inadvertida. Fueron identificados con un asterisco, (*) y se refirió el requerimiento de las BPRC incumplido. Los mismos son un total de 7 y representan el 12% de las debilidades que se relacionaron con la regulación.

Del análisis de estos resultados resulta evidente que de forma explícita o implícita, las BPRC abarcan el 100% de las actuales deficiencias identificadas con la caracterización de la regulación de medicamentos y su entorno y con el empleo de indicadores para la medición del desempeño en Cuba. Los mismos constituyen un respaldo para su validez como herramienta para su aplicación al trabajo de una ARM en general como contribución en síntesis normativa al trabajo de otras ARMs y en particular del CECMED en favor de la regulación de medicamentos nacional.

De manera análoga se validaron los lineamientos en su correspondencia con las soluciones a los señalamientos formulados por el equipo de inspección de la OMS al CECMED en el año 2000 para la regulación de vacunas. Los resultados se muestran en la Tabla No. 47.

Tabla No. 47
Validación Prospectiva de las BPRC. Señalamientos de OMS 2000

Función	Señalamiento	Ubicación en las BPRC
Sistema Regulador	Falta criterio de reconocimiento a ORF	III.18, pág.6
	Confirmación de destrucción incompleta	III.13, pág. 5
Registro	Faltan criterios de desviación del proceso	VIII.A. 10, pág. 19
	Faltan criterios para selección y uso de expertos	VI., pág. 14
Vigilancia	Faltan directrices escritas para detección de EACI	VIII.F.1, pág. 28
	Se requiere de sistema rutinario para la seguridad y eficacia	VIII. F.4, pág. 28
Liberación de lotes	Se requieren registros de datos para analizar uniformidad	VIII. E.5, pág 27
	Se requieren criterios para exención de la liberación	VIII.E.7, pág.27
Laboratorios	Documentación sobre equipamiento	VIII.C.9, pág.25
	Faltan procedimientos para auditoría y revisión	VIII.C.6, pág. 25
	Se requieren procedimientos de validación para todos los ensayos	VIII.C.7, pág. 25
	Limitación con patrones y reactivos	VIII.C. pág 25
	Se requiere análisis de las tendencias de los datos	VIII.C. 10, pág. 25
Inspecciones de Buenas Prácticas	Continuar trabajando en la calificación de los inspectores	VIII.B.7, pág. 22
	Se requieren acciones definidas después de las inspecciones	VIII.B.5, pág. 22
	Las inspecciones deben cumplir con intervalos definidos	VIII.B.4, pág. 22
Clinica	Implementar la política de todas las buenas prácticas y la supervisión ética de los ensayos	VIII.D.1, pág.26

Quedó demostrado que todos los señalamientos fueron recogidos en las instrucciones de las BPRC, lo que respalda su validez.

b) Validación Retrospectiva de las BPRC. En los primeros 6 meses de iniciada su implementación, estuvieron disponibles nuevos indicadores de la OMS para la evaluación de la capacidad de regular y del desempeño de las funciones básicas de una ARM,⁽²³⁾ por lo que se seleccionaron para su aplicación de forma retrospectiva, retando la regulación vigente para demostrar si contemplaban o no, todos los nuevos elementos identificados por esta organización. En la Tabla No. 48 se muestran los resultados de esta validación y de su análisis resulta evidente la validez y utilidad de los lineamientos desarrollados, ya que el 100% de los mismos estaban contemplados. Esta validación respalda el valor universal de la normativa desarrollada.

Tabla No. 48
Resultados de la Validación Retrospectiva de las BPRC

No.	Elemento de Información	Criterios Guías y Ejemplos	Ubicación en las BPRC
1	(1) Bases para establecer el sistema regulador y autoridad de implementación	Existe legislación y cubre todos los productos medicinales para uso humano (especificar referencia, fechas de emisión, última actualización)	III.1, Pág. 3
2		ARM establecida y empoderada por ley (dar organigrama, mandato, funciones)	.1, Pág. 3
3		Establecido el laboratorio de control de calidad o función de ensayo y empoderado por ley	VIII.C, Pág. 25
4		ARM empoderada para acceder a las instalaciones, documentación y recoger muestras	VIII.C, Pág. 25
		Disposiciones legales para:	VIII.C, Pág. 25
5		Registro	VIII.A, Pág. 18
6		Patrones adecuados (Ej, Farmacopeas)	VIII. A.3.C. Pág. 18
7		Control de Importación	VIII. B.9, Pág. 22
8		Control de Exportación	
9		Control de Fabricación	
10		Control de Distribución Mayorista	
11		Control de Distribución Minorista	
12		Monitoreo de seguridad de productos comercializados	VIII. F.4, Pág. 28
13		Monitoreo de calidad de productos comercializados	
14		Control de promoción y propaganda	
15		Control de ensayos clínicos	
16		La ARN asegura la confidencialidad de los datos	IV.2, Pág. 10
17		La ARN es transparente y rinde cuentas	IV Pág. 9
18		Identifica y sanciona productos y actividades ilegales	VIII. F.6, Pág. 28
19		Regulaciones basadas en la legislación emitidas y actualizadas para todas las áreas	VII.3, Pág. 3
20	2. Sistema de Calidad para todas las funciones de la ARM	Sistema de calidad implementado (Especificar si se dispone de acreditación ISO u otro sistema) para funciones seleccionadas	III.9, Pág. 5
	3. Independencia de la ARM en la toma de decisiones	Las líneas de autoridad reflejan independencia del sistema regulador del fabricante y/ o el sistema de suministro:	
21		Si el mismo laboratorio sirve tanto al fabricante como a la ARM hay mecanismos que aseguran independencia en el ensayo y en la toma de decisiones	III:5, Pág. 4
22		Los inspectores nunca usan expertos de un fabricante para inspeccionar las instalaciones de otros fabricantes	III:5, Pág. 4
23		La organización de la evaluación de actividades (a cualquier nivel/ etapa, incluyendo comités de expertos en la evaluación de productos) nunca incluyen representantes de los fabricantes o titulares o representantes de registros;	III:5, Pág. 4
24		No existe otro potencial conflicto de intereses	V.4.C, Pág. 12
25		Código de conducta para el personal regulador	V.4.a, Pág. 12
26		Procedimientos escritos para las reuniones con los solicitantes	III.22, Pág. 6
27		Procedimientos establecidos y sistemas para investigar, detectar y sancionar los productos y compañías sin autorización	III.6, Pág. 5
28		Algunos productos y compañías no autorizados detectados durante los últimos 2 años	III.6, Pág. 5
29		Productos no autorizados y compañías detectadas y sanciones adecuadas aplicadas regularmente.	III.6, Pág. 5

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Buenas Prácticas Regulatorias

Tabla No. 48, Continuación			
No.	Elemento de información	Criterios Guías y Ejemplos	Ubicación en las BPRC
30	4. Sistema para retirada y mecanismos que aseguren la adecuada disposición de los lotes afectados	Disposiciones legales/ oficiales e instrucciones para el sistema de retirada incluyendo la destrucción;	111.12 y 13, Pág. 5
31		Sistema basado en la comunicación documentada al nivel adecuado del sistema de distribución con mecanismo de retroalimentación	111.12 y 13, Pág. 5
32		Mecanismo para confirmar que se han tomado acciones apropiadas (incluyendo destrucción cuando sea necesario)	111.12 y 13, Pág. 5
33		Completa trazabilidad implementada	111.12 y 13, Pág. 5
34	5. Apropiada experticia/calificación del personal	Criterios escritos para la selección y el reclutamiento del personal regulador (experiencia, educación mínima, entrenamiento avanzado) establecidos/ definidos	III.8, Pág. 5
35		Todo el personal posee apropiada calificación para realizar actividades regulatorias;	III.8, Pág. 5
36		Implementados mecanismos para asegurar que el personal posee suficiente experticia en las áreas especializadas, por ejemplo, inmunobiológicos (incluyendo vacunas)	III.8, Pág. 5
37	6. Desarrollo del Plan Institucional de la ARM	El Plan de Desarrollo existe, está actualizado e implementado;	111.15, Pág. 6
38		Los indicadores del desempeño están establecidos y se usan para el monitoreo del alcance de los objetivos establecidos;	111.15, Pág. 6
39		El Plan de Desarrollo incluye: Visión, objetivos estratégicos; plazos de tiempo/ etapas/ implementación, indicadores, funciones/ deberes de la ARM, plan de entrenamiento del personal, recursos, estrategia de información/ comunicación, plan de desarrollo de los recursos humanos	111.15, Pág. 6
40	7. Transparencia	Información disponible para uso interno;	IV, Pág. 9
41		Información de legislación, regulaciones, procedimientos, públicamente disponible;	IV, Pág. 9
42		Información de decisiones disponible y fácilmente disponible para el público que Incluye las decisiones negativas en los casos seleccionados;	IV, Pág. 9
43		Información de productos y compañías hechos públicos y disponible;	IV, Pág. 9
44		Información de sanciones, retiradas y alertas públicas públicamente disponibles;	IV, Pág. 9
45		Información que se ha hecho disponible y actualizada en sitio web.	IV, Pág. 9
Registros y Actividad de Licencias			
46	1. Existe sistema de registros y es operativo	Se requiere de registro para todos los productos médicos. No existen excepciones;	VIII. A.1, Pág. 18
47	2. Presentación de solicitudes de registro	Existen instrucciones administrativas para los solicitantes (planillas, cuotas, tiempos);	VIII .A.3 y 4, Pág. 18 y 19
48		Lineamientos/ Criterios de Evaluación en conocimiento de los solicitantes.	VIII. A.3 y 4, Pág. 18 y 19
49	3. Evaluación de las solicitudes de registro	Lineamientos escritos para la evaluación, basados en requerimientos específicos de clases de productos específicas;	VIII. A. 3. i, Pág. 19 y VIII. A. 14, Pág. 20
50		Evaluación de calidad, seguridad y eficacia (explicar sobre qué bases se realiza la evaluación y se llega a una decisión, por ejemplo, decisiones de otras autoridades, literatura publicada, etc.)	VIII.C, Pág. 25
51		PNO y hoja de trabajo al revisar solicitudes	VIII. A. 15, Pág. 20
52		Informe de evaluación preparado y usado como referencia para la decisión;	VIII. A. 15, Pág. 20

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Buenas Prácticas Reguladoras

Tabla No. 48, Continuación			
No.	Elemento de Información	Criterios Guías y Ejemplos	Ubicación en las BPRC
53		Criterios escritos para el reconocimiento de otros informes/ decisiones de ARMs	VIII. A.3.hPág. 9
54		Reconocimiento basado en una lista de autoridades reconocidas (explicar cómo se actualiza/ revisa) o los criterios escritos para aceptar / bajo documentación seleccionada	VIII. A.3.hPág. 9
55		Acuerdos formales de reconocimiento mutuo (ARM)	VIII. A.3.hPág. 9
56		El Laboratorio Nacional de Control de calidad está involucrado en la evaluación según corresponde	VIII. A.6, Pág.19
57	4. Experticia de Evaluación Apropia	Acceso a expertos para la evaluación del producto;	VI, Pág. 14
58		Procedimientos escritos para la selección y uso de expertos (por ejemplo necesidad de recomendaciones de expertos, selección de expertos, procedimientos de trabajo, frecuencia de reuniones, publicación de los procedimientos, cegaje de las recomendaciones, entre otras). El Ministerio de salud recogerá los CV, los que serán revisados y se recomendará por el secretariado de CLRB al Presidente y la aprobación se enviará la designación del experto.	VI. 1, Pág. 14
59		Existirán mecanismos para controlar el conflicto de intereses, asegurando la actualización de las declaraciones;	VI.1 Pág. 14
60		Mecanismos para asegurar confidencialidad.	VII.5 a y b, Pág. 14
61	5. Los mismos criterios y patrones para la evaluación de productos importados y locales	Los mismos criterios y estándares	VIII. A. 14.b, Pág. 20
62	6. Evaluación de BPF en el proceso de registro	Existen criterios escritos para evaluar a los fabricantes	VIII. A. 3, Pág. 18
63		Se realizan inspecciones de BPF a los fabricantes locales	
64		Se realizan (o no se realizan inspecciones) fuera del país	
65		Existen acuerdos con otra ARM para el intercambio de informes de inspección/ Certificados	
66		Lista de países de referencia cuyos certificados y decisiones se aceptan	
67	7. Variaciones al registro	Lineamientos escritos para los solicitantes con la definición de los tipos y alcance de las variaciones y la documentación requerida	VIII. A. 3.g, Pág. 19
68		Lineamientos escritos para la evaluación basados en el tipo de variación	VIII. A. 3.g, Pág. 19
69	8. Excepción de pasos/ requerimientos de evaluación	Los pasos/ requerimientos nunca se omiten, no aplica	
70	9. Toma de decisiones y apelaciones	Criterios escritos para la toma de decisiones (especificar si la toma de decisiones se realiza por una persona o un grupo)	X.4.k, Pág. 31
71		Mecanismo de apelación implementado (especificar si la apelación se trata en la ARM/ fuera de ella)	VIII. A. 1
72	10. Disponibilidad de información de productos y las compañías autorizadas	Lista de todos los productos aprobados publicados y regularmente actualizada	VIII: A. 9, Pág. 19
73		Lista en el sitio web	VIII: A. 9, Pág. 19
74	11. Requerimiento de licencias de fabricación	Se requiere la licencia en base a la inspección y la implementación regular (especificar % de fábricas inspeccionadas para las licencias a todo fabricante incluyendo los materiales iniciales)	VIII. A. 3. a, Pág. 18

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Buenas Prácticas Reguladoras

Tabla No. 48, Continuación			
No.	Elemento de Información	Criterios Guías y Ejemplos	Ubicación en las BPRC
75		Los mismos procedimientos de licencia aplican para los fabricantes que exportan solamente y para los que son propiedad del gobierno	VIII.A. 3. a, Pág. 18
76		Se requieren licencias para las farmacias de hospitales cuando se involucran en la fabricación	
77	12. Revisión de la actividad de la solicitud de la licencia	Procedimientos/ lineamientos escritos	VIII. A. 3, Pág. 18
78	13. Exención de los requerimientos de la licencia o del procedimiento de licencia	Requerimientos de licencia/ pasos del procedimiento nunca se omiten	VIII.C, Pág. 25
Acceso a Laboratorios			
79	1. Laboratorio de CC disponible o existe acuerdo para el uso de laboratorios externos	Existe en el país laboratorio de CC o un sistema para el uso de laboratorios externos	Vili. C. 9, Pág. 25
80		El lab. CC participa en la definición de las especificaciones y los métodos analíticos durante la evaluación para el registro	VIII.C, Pág. 25
81		El laboratorio puede aplicar todos los métodos de análisis, realiza farmacéuticos, físico-químicos, microbiológicos y biológicos	Vili. C, pág. 5
82	2. Sistema de calidad del laboratorio	Posee respaldo financiero y organizacional para la gerencia	Vili. C, Pág. 25
83		Sistema de Calidad implementado (acreditación ISO 9000, o 17 025 si es relevante)	
84		Implementado el manual de calidad (C. 2)	
85		Designado el Administrador de calidad (C. 1)	
86		El administrador de calidad no es el jefe de las unidades de laboratorio	
87	3. Documentación de procedimientos y responsabilidades en el lugar en el que deben ser utilizados	Control de documentos	Vili. C. 3, Pág. 25
88		PNOs (procedimientos de ensayos, manejo de muestras, organización de datos)	
89		Política de reensayo	
90		Estrategia para la introducción y validación de nuevos/mejorados ensayos	
91		Informes y emisión de resultados	
92	4. Documentación del equipamiento en el lugar	Registros de cargos	Vili. C. 4, Pág. 25
93		Manuales de operación y registros	
94		Planes de calibración y mantenimiento	
95		Protocolos de validación	
96	5. Plan de entrenamiento desarrollado e implementado	Identificación de las habilidades requeridas	Vili. C. 5, Pág. 25
97		Plan de desarrollo del personal desarrollado e implementado (indicar el número del personal entrenado y las fuentes de los fondos)	
98		Monitoreo del impacto del personal entrenado	
99	6. Existencia de sistema de revisión y auditoría	Implementado un exhaustivo sistema de revisión y auditorías internas	Vili. C. 6, Pág. 25
100		Documentación de las acciones tomadas como resultado de la auditoría	
101		Auditados por una organización externa (Ej. Certificación, acreditación)	

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Buenas Prácticas Regulatoras

Tabla No. 48, Continuación			
No.	Elemento de Información	Criterios Guías y Ejemplos	Ubicación en las BPRC
102	7. Procedimientos de validación en el lugar para todos los ensayos	Programa de validación solamente para los ensayos no-compensados	VIII. C. 7, Pág. 25
103		Programa de validación completo (justificando las excepciones)	
104	8. Existencia de un programa de seguridad general	Lista de sustancias peligrosas disponible	VIII. C. 8, Pág. 25
105		Designado el responsable del personal	
106	9. Patrones de referencia y reactivos	Catálogo (lista, especificaciones y origen) y sistema de suministro regular para patrones y materiales de referencia	VIII. C. 9, Pág. 25
107		Sistema en el lugar para establecer los patrones de referencia nacionales	
108		Uso apropiado de materiales de referencia	
109		Patrones de calidad para los reactivos (Ej. Grados)	
110	10. Monitoreo y análisis de las tendencias sobre la base de producto a producto	Monitoreo de los resultados de laboratorio para todos los productos	VIII. C. 10, Pág. 25
111		Monitoreo de los resultados de vacunas de referencia para todos los ensayos	
112		Comparación con los resultados del fabricante	
113	11. Participación en esquemas internacionales de suficiencia y estudios colaborativos	Participación regular (Brindar datos de la última participación, alcance, productos, institución coordinadora)	VIII. C. 11, Pág. 25
Inspecciones Regulatoras			
114	1. Requerimientos de BPF	Existe un código nacional de BP y es consistente con/ basado en OMS	VIII.B, Pág. 22
115	2. Requerimientos para las instalaciones de la cadena de distribución	Existen requerimientos/ códigos nacionales y cubren todas las actividades	
116		Requerimientos suministrados a las instalaciones	
117	3. Certificación de conformidad con las BPF	La ARM emite certificados de BPF (especificar el tipo)	VIII. B. 1, Pág.22
118		La ARM participa en el Esquema de certificación de la OMS (si aplica)	
119	4. Implementación de las BPF en las instalaciones de fabricación locales	Bases legales/ orden de implementar las BPF	VIII. B, Pág. 22
120		Fechas tope para las BPF en todos o en instalaciones seleccionadas	VIII. 1, Pág. 22
121		Lista de instalaciones de fabricación locales que cumplen/ no cumplen con las BPF	VIII. B. 2, Pág.22
122		Requerimientos de mantener todos los registros e informes completos de inspección en el lugar	
123		Registros/ Informes fácilmente disponibles para los inspectores	VIII.C, Pág. 25
124		Disposiciones para la inspección/ certificación de sitios en el extranjero	VIII.C, Pág. 25
125	5. Procedimientos de inspección	Listas de chequeo escritas	VIII. B. 2, Pág. 22
126		Procedimiento completamente documentado (inspección manual) a todo lo largo de la lista de chequeo	
127	6. Inspecciones a intervalos apropiados	Plan satisfactorio	VIII. B.4, Pág. 22
128		Personal adecuado y recursos para implementar el plan	

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Buenas Prácticas Regulatorias

Tabla No. 48, Continuación			
No.	Elemento de Información	Criterios Guías y Ejemplos	Ubicación en las BPRC
129	7. Adecuada calificación para los inspectores	Adecuado número de inspectores debidamente entrenados y experimentados (tanto en BPF como en los canales de distribución)	VIII. B. 7, Pág. 22
130		Participación en actividades conjuntas por ejemplo con PIC/ S	
131	8. Definido el seguimiento de la inspección	Procedimientos de seguimiento escritos para deficiencias/violaciones, incluyendo plazos	VIII. B. 5, Pág. 22
132		Evidencias de que se ha implementado el proceso de seguimiento	
133		Auditoría del proceso de inspección	
134		Monitoreo de los plazos y de las acciones	
135	9. Independencia de la ARM de los fabricantes	Existen disposiciones para la ausencia de conflicto de intereses para todo el equipo	VIII. B. 6, Pág. 22
136	10. Experticia del equipo de inspección apropiado para la tarea	El inspector de BPF entrenado	
137		Empleo de un enfoque de equipo para asegurar la experticia en productos específicos	VIII.C, Pág. 25
138	11. Procedimiento establecido para monitorear el proceso de inspección	Auditoría de proceso	VIII. B. 8, Pág. 22
139		Monitoreo de los plazos y de las acciones indicadas	
Ensayos Clínicos			
140	1. Regulación y alcance de la investigación biomédica en sujetos humanos	Requerimientos para la regulación de los ensayos clínicos	VIII. D, Pág. 26
141		Procedimientos de solicitud y planillas establecidos e indicados en los lineamientos	VIII. D. 3, Pág. 26
142	2. Requerimientos operacionales para ensayos clínicos	Lineamientos escritos para BPC, BPF y BPL: No existen BPC ni BPL sino BPF solamente	VIII. D. 1, Pág. 26
143		Sistema de inspección de BPC establecido y operacional	
144		Lineamientos del formato de presentación de los datos clínicos	VIII. D. 3, Pág. 26
145	3. Supervisión ética de los ensayos	Comités de Ética formalmente definidos, incluyendo sus composición: Los Comités existen en cada hospital	VIII. D. 1, Pág. 26
146		Los Comités de Ética incluyen miembros externos a la institución involucrada	
147		Los roles y deberes de los Comités de Ética de supervisión están delimitados	
148	4. Experticia en epidemiología y estadísticas para evaluar el diseño y análisis de los ensayos clínicos	Experticia disponible dentro de la ARM: No	VIII. D. 4 y 5, Pág. 26
149		Experticia disponible fuera de la ARM y accesible cuando es necesario: Sí	VIII. D. 4 y 5, Pág. 26
150	5. Acceso a expertos en el producto en ensayo y en métodos de ensayo	Experticia disponible dentro de la ARM: No	VIII. D. 4 y 5, Pág. 26
151		Experticia disponible fuera de la ARM y accesible cuando es necesario: Sí	VIII. D. 4 y 5, Pág. 26
Actividades Post-Comercialización			
152	1. Lineamientos escritos de un sistema nacional para la detección/ investigación de los EACI, y seguimiento?	Existen los lineamientos, publicados y distribuidos a todo el personal involucrado en la vigilancia de EACI	VIII. F.1, Pág. 28

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Buenas Prácticas Regulatoras

Tabla No. 48, Continuación			
No.	Elemento de Información	Criterios Guías y Ejemplos	Ubicación en las BPRC
153	Están claramente definidos y documentados los roles y responsabilidades de los actores claves (personal de inmunización, ARM, LCN, Vigilancia, etc.)	Está el personal de la ARM, LNC, EPI involucrado en la vigilancia de los EACI ¿	VIII. F, Pág. 28
154		Instrucciones oficiales empoderando la ARM, LNC, EPI y/o el personal de vigilancia de enfermedades para realizar las actividades de vigilancia de las EACI	
155		Si hay solapamiento de responsabilidades/ deberes/ funciones entre los diferentes actores claves (ARM, LNC, EPI, personal de vigilancia de enfermedades) debe acordarse un mecanismo para evitarlo	
156	3. Están los datos de los EACI analizados, revisados y compartidos con los actores claves?	Los informes de EACI se compilan y emiten mensualmente, cuatrimestralmente o anualmente	VIII. F.4, Pág. 28
157		Los casos de EACI y los informes de investigación/ resultados se comparten con el personal de la ARM, EPI, y de vigilancia de enfermedades involucrados en el monitoreo de estos EACI	VIII. F. 1, Pág. 28
158		Copia de los informes anteriores están accesibles y disponibles cuando se necesitan en la ARM (incluyendo la unidad de reportes RAM si existe y el laboratorio si existe) y el nivel EPI (o inmunización y/ o la unidad de vigilancia de enfermedades)	
159		El proceso de investigación incluye a otros actores	VIII. F. 4, Pág. 28
160	4. Existe un proceso de revisión/ evaluación de EACI a un nivel sub nacional ?	Los datos del centro de salud se compilan a nivel de distrito o estado antes de enviarlos al nivel central para analizar tendencias en casos de países grandes	VIII. F, Pág. 28
161	5. Se da entrenamiento/ información de rutina sobre al monitoreo y manejo de EACI al personal de salud?	El monitoreo y manejo de los EACI es parte del entrenamiento regular para el personal de salud	VIII. F. 8, Pág. 28
162	6. Hay un sistema y rutina funcional para la revisión regular de seguridad y eficacia para las acciones regulatoras que incluya un proceso para revisar y compartir datos relevantes entre la ARM y el personal de inmunización?	Existe una comunicación formal/ oficial y reuniones regulares entre los actores claves anteriores en relación con los EACI (ARM y EPI o/ y vigilancia de enfermedades)	VIII. F. 1, Pág. 28
163		Toda la información recogida por cualquier actor clave se comparte	VIII. F. 1, Pág. 28
164		Los fabricantes se notifican y mantienen actualizados. Definidas las responsabilidades	VIII. F. 5, Pág. 28
165	7. hay un sistema para brindar retroalimentación de las EACI de la nación a todos los niveles?	Se da retroalimentación regular hasta el nivel del centro de salud de las EACI y las disposiciones, en forma de boletín u hojas informativas	VIII. F, Pág. 28
166	8. Hay un proceso documentado para las acciones a tomar con relación al desempeño de las vacunas?	Se revisa el desempeño de las vacunas	VIII. F. 3, Pág. 28

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Buenas Prácticas Reguladoras

Tabla No. 48, Final			
No.	Elemento de Información	Criterios Guías y Ejemplos	Ubicación en las BPRC
167		Se consideran los datos epidemiológicos en la evaluación del desempeño de las vacunas	VIII. F. 3, Pág. 28
168		Se toman otro tipo de acciones	
169	9. Disposiciones para el monitoreo de seguridad en el proceso de registro	Disposición ad hoc relativa a requerimiento para el solicitante de un registro de monitorear activamente las reacciones adversas (dar detalles)	VIII. F. 5, Pág. 28
170		Requerimiento de Informes de Actualización Periódica de Seguridad (PSUR)	
Liberación de lotes			
171	1. Basada como mínimo en la revisión del protocolo (obligatorio el resumen del protocolo de lote en la especificación de adquisición)	Disposiciones legales para realizar la liberación de lote y la emisión del certificado de liberación	VIII. E, Pág. 27
172		La revisión incluye la revisión del Protocolo de Lote Resumido para todos los productos	VIII. E. 2, Pág. 27
173	2. Procedimientos escritos para el proceso de liberación de lotes (listas de chequeo, lineamientos)	Lista de chequeo y / o PNOs desarrollados y utilizados para revisar el protocolo resumido de lote: existen las listas de chequeo	VIII. E. 3, Pág. 27
174		Lineamientos instrucciones para revisar el protocolo de lote resumido	
174	3. Acceso al expediente de producto, informe del laboratorio para guiar áreas particulares de escrutinio en la liberación de lotes y los informes de inspección y quejas en caso de problemas	Expediente con la información del producto disponible cuando se requiere	VIII. E. 5, Pág. 27
175		Informes de inspecciones de BPF disponibles cuando se requiere	
176		Acceso a quejas e informes de EACI cuando se requiere	
177		Acceso a los datos de laboratorio cuando se requiere	
178	4. Se mantienen registros para análisis de tendencias		VIII. E. 3, Pág. 27
179	5. Criterios escritos para la exención de la liberación	Disposiciones legales/ oficiales para la exención	VIII. E. 7, Pág. 27
180		Liberación de lotes obligatoria	

Es sumamente elocuente a favor de las BPRC, su universalidad de aplicación y la capacidad de respuesta a los requerimientos vigentes para las ARMs, al contemplar en sus disposiciones, los criterios normativos de los 180 aspectos en los que se ha desglosado para su análisis la guía de evaluación más reciente de la OMS, para su aplicación a las autoridades a cargo de regular medicamentos y vacunas. La validación retrospectiva realizada ha arrojado satisfactorios resultados y ha probado que estas buenas prácticas son compatibles con los indicadores de medición del desempeño, sintetizando el estado actual de la regulación, por lo que podemos concluir que las BPRC son una valiosa herramienta aplicable a las ARM en general.

b.l) Aval de Funcionarios de la OMS. Como una extensión de la validación retrospectiva realizada, una vez concluida la regulación de BPRC, el documento resultante se hizo llegar a funcionarios de la OMS, en condición de expertos reconocidos en este campo, para su evaluación, los cuales consideraron muy satisfactorio el trabajo realizado y emitieron positivos avales para la normativa, el trabajo del CECMED y en particular a su autora debido a su aplicabilidad para otras ARM.

Los funcionarios y sus cargos fueron los siguientes:

Dr. Valerio Reggi	Departamento de Políticas y Manejo de Medicamentos
Dra. Julie Milstien	Departamento de Biológicos y Vacunas

Los avales se muestran en el Anexo No. 14 y sus puntos coincidentes se refieren a la importancia de la normativa en el campo de la regulación de medicamentos y vacunas, la novedad, aporte científico y la conveniencia de su generalización para que quede a disposición de otras ARM en el mundo, en plena concordancia con los objetivos para los cuales fue desarrollada mediante este trabajo de doctorado.

Resumiendo las características de las BPRC descritas, su novedad científica, el valor y la universalidad, han sido respaldadas por los pronunciamientos de los funcionarios de la OMS, por su diseño las mismas son compatibles con las regulaciones vigentes sobre la regulación, principalmente de la OMS y contemplan las debilidades de la regulación y el registro identificadas mediante la caracterización de la regulación y el entorno al que va dirigida, con la evaluación que realizamos mediante la aplicación de indicadores de su desempeño y con las recomendaciones de la inspección al CECMED de la OMS en el año 2000. Esto último fue demostrado mediante validación de cada una de las debilidades con el requerimiento correspondiente de la regulación de BPRC. La universalidad y vigencia se demostró con la aplicación de los indicadores de revisión publicados por la OMS en el presente año, a casi un año de la aprobación de esta regulación. Todo ello nos permite afirmar que hemos diseñado una herramienta con lineamientos para la regulación de medicamentos que cumple con las recomendaciones de la OMS y las tendencias actuales, compatible con los indicadores de medición de su efectivo desempeño, lo que le imprime valor universal.

Capítulo 3. Resultados y Discusión. Buenas Prácticas Regulatorias

Su valor social en el ámbito nacional se destaca porque ha sido adaptada a las particularidades de Cuba imprimiéndole fortaleza a las estructuras de la regulación de medicamentos nacional y en particular de su ARM. El empleo de esta herramienta de aseguramiento de calidad es de elevado impacto sanitario, elevando el nivel de la regulación en nuestro país a los estándares más actualizados como garantía de disponibilidad de medicamentos con calidad seguridad y eficacia.



Conclusiones y Recomendaciones



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Conclusiones

1. Se definió el actual marco teórico y conceptual de la reglamentación farmacéutica en el aseguramiento de la calidad farmacéutica y la regulación de medicamentos, las tendencias actuales de evaluación de su efectividad con el empleo de indicadores y de Buenas Prácticas Reguladoras. Se identificaron fuentes permanentes de información, se recuperó y sintetizó la base legal y normativa cubana.
2. Fue caracterizada por primera vez con enfoque científico, la evolución de la reglamentación farmacéutica cubana y del entorno al que va dirigida, demostrándose sus particularidades, interrelación y el decisivo rol del CECMED.
3. Se evaluó por primera vez con el empleo de indicadores, la efectividad de la regulación y de la función de registro de medicamentos en el país, obteniendo el perfil de cada actividad, las fortalezas y debilidades, con aporte metodológico y valor para el mejoramiento continuo.
4. Se diseñó y desarrolló una nueva herramienta metodológica del aseguramiento de calidad farmacéutica con nivel internacional, que mereció el reconocimiento de la OMS sobre su valor universal y aplicabilidad para otras ARM; las “Buenas Prácticas Reguladoras”. Incluyen las recomendaciones vigentes sobre las prácticas adecuadas para la efectiva regulación de medicamentos, el cumplimiento de las funciones básicas reguladoras de las ARM, y los criterios para su evaluación.
5. Las “Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas” constituyen en la actualidad la normativa nacional conforme con las estructuras vigentes y las particularidades necesarias para alcanzar la efectiva regulación de medicamentos en el país.

Recomendaciones

Recomendaciones

1. Debe establecerse la estrategia para la completa implementación y la periódica revisión de las Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas como vía para garantizar su mejoramiento continuo y actualización.
2. Debe estudiarse la vía para compartir con la OMS y otras ARM las Buenas Prácticas Reguladoras desarrolladas, mediante proyectos conjuntos y otras formas de colaboración.
3. Debe sistematizarse la evaluación del desempeño del CECMED, su capacidad de regulación y la efectividad de todas sus funciones básicas de control mediante el empleo de indicadores, tomando como referencia las pautas metodológicas de nuestro trabajo, su caracterización y los perfiles numéricos.
4. Debe profundizarse en la historia, evolución del entorno farmacéutico y la reglamentación de medicamentos nacional y darse a conocer. Recomendamos evaluar su inclusión en la docencia de las especialidades relacionadas con la farmacia.
5. Deben acometerse acciones correctivas con las debilidades identificadas en la regulación y el registro de medicamentos.

Bibliografía



BIBLIOGRAFIA

Bibliografía

1. Report of the WHO Expert Committee on National Drug Policies. Geneva, 19-23 June 1995. Action Program on Essential Drugs. WHO/DAP/95.9. Geneva, 1995.
2. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: main principles. Annex 4. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Report. In WHO Technical Report Series No. 908. Geneva, 2003.
3. Guidelines for Implementation of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty/fourth report. WHO Technical Report Series No. 863. Geneva, 1998.
4. Prácticas Adecuadas de Fabricación. Directrices complementarias para la fabricación de productos farmacéuticos de investigación usados en personas. OMS. Serie de Informes Técnicos No. 863. Ginebra, 1996.
5. Principios orientadores para los pequeños servicios nacionales de reglamentación farmacéutica. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas. 31 Informe. OMS. Serie de Informes Técnicos 790. Ginebra, 1990.
6. Lineamientos para las autoridades nacionales sobre el aseguramiento de calidad de productos biológicos. Comité de Expertos de la OMS en Estandarización Biológica. 42 / Informe. OMS. Serie de Informes Técnicos 822. Ginebra, 1992.
7. How to develop and implement a national drug policy. Second Edition. Updates and replaces Guidelines for Developing National Drug Policies, 1998. WHO. Geneva, 2001.
8. Estrategia sobre medicamentos de la OMS; 2000/2003. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. No. 1. Ginebra, 2000.
9. "Pharmaceutical Legislation and Regulation", Chapter 7. In Managing Drug Supply. Second Edition. Management Sciences for Health. WHO. West Hartford, CT. Kumarian Press, 1997.
10. S. Ratanawijitrasin and E. Wondemagegnehu. Draft on Effective Drug Regulation. A Multicountry Study. WHO. Geneva, 2001.
11. Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica. Departamento de Vacunas y Productos biológicos. OMS. Ginebra, 1999.
12. Quality Assurance. A Compendium of Regulations. Regulatory Support Series No. 3. WHO. Geneva, 1998.

Bibliografía

13. Vemengo M. J. Control Oficial de Medicamentos. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. OPS/ OMS. Washington, 1996.
14. How to Implement Computer-Assisted Drug Registration. WHO & Management Sciences for Health. Regulatory Support Series No. 2. Geneva, 1998.
15. S. Ratanawijitrasin and E. Wondemagegnehu. Effective Drug Regulation. A Multicountry Study. WHO. Geneva, 2002.
16. Effective Drug Regulation. What Countries can do?: A Paper for Discusión. WHO. Geneva, 1999.
17. World Drug Situation. WHO. Geneva, 1998.
18. Model Indicators for Monitoring National Drug Policies. WHO. Geneva, 1994.
19. Pascale Burdon; Jean-Daniel Rainhom and Michael R. Reich. Indicators for Monitoring National Drug Policies. Second Edition. WHO. Geneva, 1999. (WHO/EDM/PAR/99.3).
20. Evaluación Rápida del Manejo de Productos Farmacéuticos: Un enfoque a base de indicadores. PMRFPP/ SSNALC/ PAHO. Washington, 1995.
21. Herramienta de recogida de datos para la revisión de las funciones reguladoras en vacunas y medicamentos. Revisión 12 y 13 de Diciembre del 2001. Reunión de Expertos de Regulación de Vacunas y Medicamentos. División de Acceso a Tecnologías y Aseguramiento de Calidad y Seguridad de Medicamentos. OMS. Ginebra, 2001.
22. WHO Data Collection Tools for assessment of National Regulatory Authority (Vaccines). Vaccines & biologics and Access to Technology (ATT). Version of October. Geneva, 2002.
23. WHO Data Collection Tools for assessment of National Regulatory Authority (Vaccines). Vaccines & biologics and Access to Technology (ATT). Version 02 of December. Geneva, 2002.
24. The Pan-European Regulatory Forum on Pharmaceuticals (PERF): 1st. Progress Report to the Contracting Authority. London 6 January 2000. Doc. Ref.: EMEA/ PERF/ BCKG/ 46/ 00/ EN.
25. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (generic) Products. A manual for a Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series No. 5. Geneva, 1999. (WHO/ DMP/ RGS/ 98.5).
26. National Drug Legislation: Guiding Principles for Small Drug Regulatory Authorities. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 35th Report. WHO. Geneva, 1998.

Bibliografía

27. Steven Bailey and Graham Boxal Ministry of Commerce. 2nd. APEC Conference on Standards and Conformance Kuantan, Malaysia, 4-5 September 1998. Wellington. New Zeland, 2002. Available in: <http://www.med.govt.nz/buslt/compliance/apecregulatory.html>. (Page Last Modified 11 April 2002).
28. Code of good Regulatory Practice. Quality of Regulation Team Competition and Enterprise Branch. November 1997. Available in: (Page Last Modified: 11 April 2002) <http://www.med.govt.nz/buslt/compliance/regprac.html>.
29. Arias Tomas D. Glosario de Medicamentos. Desarrollo Evaluación y Uso. Programa de Medicamentos Esenciales y tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. OPS/ OMS.(ISBN 9275323054). Washington D.C., 1999.
30. Guide des Bonnes Pratiques Reglamentaires. Groupement des Pharmaciens en Europe. (GPIE). Belge, 1997.
31. Regulatory and Quality Compliance Graduate Certificate Program. (With emphasis on Food and Drug Law, Drug Development and Good Regulatory Practices). Purdue University, West Lafayette, IN. USA, 2002.
32. DGRA Studiengan "Drug Regulatory Affairs". Module 1: Definition. Available in: www.dgra.de/slud/modu01.htm. 2002.
33. Helene I. Dumitriu. Good Regulatory Practices. A Regulatory Affairs Quality manual. Good Development Series. Vol. 1. Interpharm Press, 1999.
34. Recommendation from ICDRA Reinforce the Mission of Regulatory Authorities. WHO Drug Information. Vol. 10, No. 4. Geneva, 1999.
35. Sixth General Report on the Activities of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2000. Adopted by the Management Board on December 20, 2000. ISBN 92-9155-034-5. EMEA. London, 2001.
36. Pan-European Regulatory Forum on Pharmaceuticals. PERF 1. Available in: perf.eudra.org/perfl/IndexF.htm. (Last Revised 08/08/01).
37. Third GRP-QMS Benchmarking meeting on 7 May 2002. 2nd. Pan-European Regulatory Forum on Pharmaceuticals. Available in: www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/qms/278270len.pdf.
38. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Rapport D Activité 2001. Paris, 2002. Disponible en: <http://www.afssaps.sante.fr>.
39. Buenas Prácticas de Producción de Productos Farmacéuticos. Resolución Conjunta CEN-MINSAP No. 1-92, que pone en vigor la NC 26-212:92. Ciudad de La Habana, 1992

Bibliografía

40. 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.
41. CDER Report to the Nation 2001. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Maryland. 2002. Available in: <http://www.fda.gov>.
42. Commonwealth Department of Health and Ageing. 2001-2002 Annual Report. Therapeutic Goods Administration. Sydney, March 2003. Available in: <http://www.health.gov.au/pubs/annrep/ar202/part2/02t201.htm>.
43. Good Manufacturing practices for pharmaceutical producís. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 32 Report. WHO. Geneva 1992, Annex 1. (WHO Technical Report Series No. 823).
44. Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones. PNO: 07.001. Edición 01. CECMED. Ciudad de La Habana, 29 de Noviembre de 1995.
45. Informe del Desarrollo de la Salud Pública, Perspectivas hasta 1985. Tomo III. La Industria Farmacéutica. MINSAP. Ciudad de La Habana, Abril de 1979.
46. Formulario de Medicamentos y Agentes de Diagnóstico. Resolución 16/60. MINSAP. La Habana, 19 de Diciembre de 1960.
47. Creación de la Dirección General de Suministros Médicos. Resolución 03/ 63. MINSAP. La Habana, 21 de Marzo de 1963.
48. Creación del Viceministerio de la Industria Farmacéutica. Resolución No. 05/ 73. MINSAP. Ciudad de La Habana, 22 de Enero de 1973.
49. Creación de las Empresas de Subordinación Nacional. Resolución No. 54. MINSAP. La Habana, 26 de Diciembre de 1976.
50. Creación de la Unión Industrial de Empresas de la Industria Medico Farmacéutica. Resolución No. 1408. Junta Central de Planificación. C. de La Habana, 4 de Octubre de 1983. Resolución No. 229. MINSAP. C. de La Habana, 27 de Septiembre de 1983.
51. Identificación como "IMEFA" de la Unión Industrial de Empresas de la Industria Medico Farmacéutica. Resolución No. 134. MINSAP. Ciudad de La Habana, 22 de Mayo de 1987.
52. Creación del Grupo Empresarial Químico Farmacéutico. Resolución No. 220. Ministerio de la Industria Básica. Ciudad de La Habana, 17 de Mayo del 2001.
53. Creación del Centro Nacional de Vacuna Antimeningocócica. Resolución No. 136. MINSAP. Ciudad de La Habana, 7 de Agosto de 1989.

Bibliografía

54. Página Web del Instituto "Finlay". [http:// www. finlay.sld.cu](http://www.finlay.sld.cu).
55. Página Web del CIGB. <http:// www. cigb.sld.cu>.
56. Página Web del CIM. <http:// www. cim.sld.cu>.
57. Ley 890. Ley de la Nacionalización. Gaceta Oficial de la República de Cuba, 13 de Octubre de 1960.
58. Creación de FarmaCuba. Resolución No. 360. Ministerio de Economía y Planificación. Ciudad de La Habana, 16 de Mayo del 2001.
59. Creación de la Empresa Cubana Importadora y Exportadora de Materias Primas y Especialidades Farmacéuticas, Equipos y Material Medico-Odontológico-Veterinario, MEDICUBA. Resolución No. 204. MINREX. La Habana, 11 de Diciembre de 1962.
60. Paso de la Empresa MEDICUBA del MINREX al MINSAP. Resolución No. 120/67 del MINREX. La Habana, 31 de Agosto de 1967 y Resolución No. 326/ 67 del MINSAP de 1 de Septiembre de 1967.
61. Creación de Laboratorios Eron S. A., Registro Central de Compañías Anónimas. Ciudad de La Habana, 23 de Julio de 1991.
62. Creación de los Laboratorios Técnicos de Medicamentos. Resolución No. 55. MINSAP. Ciudad de La Habana, 21 de Diciembre de 1976.
63. Guía Terapéutica. Dirección Nacional de Medicamentos. Viceministerio de la Industria Farmacéutica. MINSAP. Instituto Cubano del Libro. La Habana, 1974.
64. Centro de Información de Medicamentos y Plantas Medicinales. CINFO. Disponible en <http://www.infomed.sld.cu>.
65. Centro de Información de Medicamentos del Instituto de Farmacia y Alimentos. CIMIFAL. Disponible en <http://www.uh.cu/cimifal>.
66. Formulario Nacional de Medicamentos. MINSAP/ Centro para el Desarrollo de la Farmacoe epidemiología. Editorial ECIMED. Ciudad de La Habana, 2003. (ISBN: 959- 212-089-7). Disponible en <http://www.infomed.sld.cu/servicios/medicamentos>.
67. Rebaja de Precios para Medicamentos. Decreto No. 709. Gaceta Oficial de la República de Cuba. La Habana, 23 de Marzo de 1959.
68. Facultad del Ministro de Salud Pública de fijar precios a la población de los medicamentos. Resolución No. 75/ 88. Comité Estatal de Precios. Ciudad de La Habana, 9 de Mayo de 1988.
69. Creación del Centro Coordinador de Ensayos Clínico. Resolución No. 10. MINSAP. Ciudad de la Habana, 30 de Enero de 1992.

Bibliografía

70. Creación de la Comisión Asesora para la Evaluación Preclínica de medicamentos. Resolución No. 213. MINSAP. Ciudad de La Habana, 9 de Diciembre de 1991.
71. Creación de la Comisión Asesora de Farmacología del MINSAP. Resolución No. 126/ 94. MINSAP. Ciudad de La Habana, 26 de Agosto de 1994.
72. Cambio de nombre de los Laboratorios Técnicos de Medicamentos (LTM) por el de Centro para la Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Resolución No. 148. MINSAP. Ciudad de La Habana, 17 de Septiembre de 1992.
73. Creación del Centro de Química Farmacéutica. Resolución No. 56. MINSAP. Ciudad de La Habana, 14 de Marzo de 1989.
74. Creación de la Comisión del Formulario Nacional. Decreto No. 11. MINSAP. La Habana, 30 de Mayo de 1962.
75. Creación de la Dirección Nacional de Farmacia. Resolución No. 31/ 76. MINSAP. Ciudad de La Habana, 1976.
76. Creación del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica. Resolución No. 31. MINSAP. Ciudad de La Habana, 20 de Septiembre de 1976.
77. International Seminar on Quality Assurance and Good Manufacturing Practices. Stockholm, 1980.
78. Primer Curso Nacional de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. OPS/ MINSAP. Ciudad de La Habana, 1989.
79. 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.
80. 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.
81. Creación del centro Nacional de Distribución y Consumo de Medicamentos. Resolución No. 44. MINSAP. Ciudad de La Habana, 20 de Mayo de 1996.
82. Cambio de Nombre del CNVF por el de Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia. Resolución No. 7. MINSAP. Ciudad de La Habana, 17 de Julio del 2001.
83. Creación del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Resolución No. 132. MINSAP. Ciudad de La Habana, 24 de Agosto de 1996.
84. Dr. Héctor Zayas-Bazán y Perdomo. Manual de Legislación Farmacéutica de Cuba. Editorial Lex. La Habana, 1944.
85. Ley de Farmacia. Gaceta Oficial de la República de Cuba. La Habana, 29 de Febrero de 1912.

Bibliografía

86. Reglamento de la ley de Farmacia. Decreto No. 689 del 15 de Marzo de 1944. Gaceta Oficial de la República de Cuba. La Habana, 24 de Marzo de 1944.
87. Ley de Salud No. 959 del MINSAP. La Habana, 1 de Agosto de 1961.
88. Reglamento para el Registro de Medicamentos Nacionales y Extranjeros. Resolución No. 42. MINSAP. Ciudad de La Habana, 10 de Abril de 1979.
89. Ley de la Salud Pública. Ley No. 41/ 83. Gaceta Oficial de la República de Cuba. Ciudad de La Habana, 15 de Agosto de 1983.
90. Reglamento de la Ley de la Salud Pública. Decreto No. 139/ 88. Gaceta Oficial de la República de Cuba. C. de La Habana, 22 de Febrero de 1988.
91. Requisitos Generales para la Solicitud de Registro de Medicamentos. Resolución No. 220. MINSAP. Ciudad de La Habana, 1991.
92. Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos por el CECMED. Resolución No. 178. MINSAP. Ciudad de La Habana, 8 de Octubre de 1991.
93. Información a Presentar para la Solicitud de Autorización de Ensayos Clínicos. CECMED. Ciudad de La Habana, 1992.
94. Buenas Prácticas de Laboratorio. Resolución conjunta CEN-MINSAP No. 1-92, que pone en vigor la NC 26-212: 92. C. Habana, 23 de Marzo de 1992.
95. Buenas Prácticas Clínicas. Resolución No. 48. MINSAP. C. de la Habana, 13 de Marzo de 1992.
96. Reglamento para la Inspección Estatal. Resolución No. 172. MINSAP. Ciudad de La Habana, 17 de Noviembre de 1992.
97. Buenas Prácticas de Producción de Productos Estériles. NC 26/211-1. Resolución Conjunta CEN-MINSAP No. 1-92. C. Habana, 23 de Marzo de 1992.
98. Buenas Prácticas para la Producción y Control de Citosfáticos. Resolución No. 03/ 97 que aprueba y pone en práctica la Regulación del CECMED No. 7/ 97. Ciudad de La Habana, 7 de Noviembre de 1997.
99. Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. Resolución No. 167/ 2000 del MINSAP que aprueba y pone en vigor la Regulación del CECMED No. 16-2000. C. de la Habana, 4 de Octubre del 2000.
100. Anexo No. 1 de la Regulación No. 16-2000, Buenas Prácticas para la Producción de Aerosoles Farmacéuticos de Dosis Metradas. Resolución No. 3/ 02. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. C. Habana, 19 de Junio del 2002.
101. Buenas Prácticas Clínicas. Tercera Edición. Resolución No. 165. MINSAP. Ciudad de La Habana, 4 de Octubre del 2000.

Bibliografía

102. Metodología para el Otorgamiento de la Licencia de Producción. Instrucción No. 2. MINSAP. Ciudad de La Habana, 27 de Marzo de 1996.
103. Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas. Resolución No. 173. MINSAP. C. de La Habana, 4 de Octubre del 2000.
104. Reglamento para la Aplicación del Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas. Resolución No. 01/ 2002. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. C. de La Habana, 20 de Febrero del 2002.
105. C. Sánchez; S. Orta y R. Domínguez. Normas Farmacológicas Cubanas. ECIMED. Editorial de Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana, 1998.
106. Requisitos para la Liberación de Lotes de Vacunas. Resolución No. 20/ 99 que pone en vigor la Regulación 19-99. CECMED. C. de la Habana, 2 de Diciembre de 1999.
107. Control Adversos Consecutivos a la Vacunación. Resolución 39/ 2000, que pone en vigor la Regulación No. 17-2000. CECMED. C. Habana, 29 de Septiembre del 2000.
108. Sistema de Vigilancia Post comercialización del CECMED. Resolución No. 40/ 2000. CECMED. Ciudad de La Habana, 29 de Septiembre del 2000.
109. Creación del Grupo de Vigilancia Post comercialización del CECMED. Resolución No. 43/ 2001. CECMED. C. de La Habana, 5 de Octubre del 2001.
110. Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Resolución No. 51. MINSAP. C. Habana, 20 de Mayo del 2002.
111. José Ramil y Miriam Gran. Sistema de Información Estadística de Eventos Adversos a la Vacunación. Dirección Nacional de Estadísticas. MINSAP. C. de La Habana, Enero de 1999.
112. Reglamento para la Aplicación de la Lista Oficial de Precios para los Servicios Científico Técnico que brinda el CECMED. Resolución No. 9/ 2001. CECMED. Ciudad de La Habana, 25 de Marzo del 2001.
113. Buenas Prácticas Regulatorias Cubanas. Resolución No. 05/2002. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. C. de La Habana, 26 de Agosto del 2002.
114. Requerimientos para el Registro como Medicamentos de Productos Farmacéuticos con Vitaminas y Minerales. Resolución No. 3/ 2001. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Ciudad de La Habana, 18 de Abril del 2001.
115. Directrices para la Delimitación entre Medicamentos y Equipos o Dispositivos Médicos. Resolución No. 4-2002. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Ciudad de La Habana, 26 de Agosto del 2002.

Bibliografía

118. Sistema Regional de Datos Básicos en Salud. OPS. Disponible en: <http://www.ops.org>.
119. Anuario Demográfico de Cuba 2001. Centro de Estudios de Población y Desarrollo. Oficina Nacional de Estadísticas y Fondo de Población de Naciones Unidas.
120. Acuerdo No. 4282. Disposición para la Consolidación en el País de la Estrategia y el Desarrollo de la Medicina Natural y Tradicional. Comité Ejecutivo del Consejo de Ministros. C. de La Habana, 7 de Enero del 2002.
121. Programa Nacional de Medicamentos. MINSAP. Área Médico-Farmacéutica. CDF. Ciudad de La Habana, 1998.
122. Anuario Científico de Salud 2001. MINSAP. Dirección Nacional de Estadísticas. OPS/ Fondo de Población de las Naciones Unidas. UNICEF. (ISSN 156-4425)
123. 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.
124. 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 de C. de La Habana, 17 de Mayo del 2002.
125. Sistema Automatizado Sueco para el Registro de Medicamentos SWEDIS. DRA. Versión para Cuba (CUBDIS). Estocolmo, Suecia 1989.
126. Sistema Automatizado para la Gestión de Medicamentos de la OMS. SLAMED. Ginebra, Febrero de 1993. WHO Model System for Computer-Assisted Drug Registration. A brief description. WHO. Geneva, 30 September 1996.
127. Convenio Integral de Cooperación entre la República Bolivariana de Venezuela y la República de Cuba. Caracas, 11 de Agosto del 2001.
128. Guidelines for ATC Classification. Nordic Council on Medicines. Norway, 1985.
129. Evaluation Reports on Proprietary Medicinal Products. NLN Publications No. 17. Nordic Council on Medicines. Uppsala, 1986.
130. Ampliación de la Validez del Registro de Medicamentos. Resolución No. 60. MINSAP. Ciudad de La Habana, 31 de Marzo de 1988.
131. Requisitos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano en la República de Cuba. CECMED. Ciudad de La Habana, 1993.

Bibliografía

132. Requisitos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano en la República de Cuba. CECMED. Ciudad de La Habana, 1996.
133. Certificado de Inscripción. Modelo 33-35. MINSAP. Ciudad de La Habana, 1979.
134. Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. CECMED. Ciudad de La Habana, 1998.
135. Textos para Materiales de Envase Impresos e Información en Medicamentos de Uso Humano de Producción Nacional. Regulación No. 14.98. CECMED. C. de La Habana, 1998.
136. Regulaciones para la elaboración de Textos y Modelo de Formato de los Materiales de Envases impresos Utilizados en Medicamentos y otros Productos de la Industria Farmacéutica. Dirección Nacional de Farmacia. MINSAP. C. de La Habana, 1987.
137. Información a Presentar para la Solicitud de Autorización de Ensayos Clínicos. CECMED. Ciudad de La Habana, 1992.
138. Requerimientos para estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Regulación No. 18-99 puesta en vigor mediante la Resolución No. 13/99. CECMED. Ciudad de La Habana, 13 de Julio de 1999.
139. Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. Resolución No. 168/ 2000. MINSAP. Ciudad de La Habana, 4 de Octubre del 2000.
140. Requerimientos para la Demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para el Registro de Productos Farmacéuticos Multiorigen. Resolución No. 20/2001. CECMED. Ciudad de La Habana, 13 de Junio del 2001.
141. Materiales de Referencia para Medicamentos. Resolución No. 42/2000 que pone en vigor la Regulación 22-2000. CECMED. C. de La Habana, 30 de Noviembre del 2000.
142. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos nuevos y Conocidos. Resolución No. 34/2000 que aprueba y pone en vigor la Regulación No. 23-2000. CECMED. C. de La Habana, Septiembre 28, 2000.
143. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos. Resolución No. 35/2000 que aprueba y pone en vigor la Regulación No. 24-2000. CECMED. C. de La Habana, Septiembre 28, 2000.
144. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Biológicos y Biotecnológicos. Resolución No. 36/2000 que aprueba y pone en vigor la Regulación No. 25-2000. CECMED. C. de La Habana, 28 de Septiembre del 2000.

Bibliografía

145. Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. Resolución No. 166/2000. MINSAP. C. de La Habana, 4 de Octubre del 2000.
146. Requerimientos para Ensayos Clínicos Fase I y II con Productos en Investigación Destinados al Tratamiento de Cáncer y SIDA. Resolución No. 3 8/2000. CECMED. Ciudad de La Habana, 28 de Septiembre del 2000.
147. Cambios al Proceso de Producción de Productos Biológicos Registrados. Comparación de Productos Biológicos. Regulación No. 33-2003 aprobada y puesta en vigor mediante la Resolución No. 40/ 2003 del CECMED. Ciudad de La Habana, 13 de Mayo del 2003.
148. Productos Biológicos. Lineamientos Internacionales Relacionados con la Producción y Control Adoptadas en Cuba. Circular No. 03/2000. CECMED. Ciudad de La Habana, 30 de Agosto del 2000.
149. Reglamento para el Registro de Medicamentos de Uso Humano en la República de Cuba. Resolución No. 41. MINSAP. Ciudad de La Habana, 17 de Marzo de 1995.
150. Reglamento para el Registro sanitario de Medicamentos de Uso Humano. Resolución No. 169. MINSAP. Ciudad de La Habana, 4 de Octubre del 2000.
151. Establecimiento del Registro Condicional de Manera Excepcional. Resolución No. 14/2002. CECMED. Ciudad de La Habana, 22 de Febrero del 2002.
152. Requisitos para la Inscripción en el Registro de Medicamentos de Uso Humano de Productos Alergénicos. Resolución del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública No. 06/2002. Ciudad de La Habana, 28 de Agosto del 2002.
153. Requisitos para la Inscripción en el Registro de Medicamentos de Uso Humano de Vacunas Suministradas por las Agencias de Naciones Unidas. Regulación No. 31- 2002 aprobada y puesta en vigor por la Resolución del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública No. 07/2002. C. de La Habana, 28 de Agosto del 2002.
154. Requisitos para las Solicitudes de Autorización de Uso de Medicamentos de Origen Natural de Uso Humano de Producciones Locales y Dispensariales. Regulación No. 29-2000 aprobada y puesta en vigor por la Resolución No. 29/2002 del CECMED. Ciudad de La Habana, 17 de Mayo del 2002.
155. Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Herbarios. CECMED. En fase de Aprobación. Ciudad de La Habana, 2003.
156. Requisitos del Plasma Humano como Materia Prima Farmacéutica. Regulación No. 5- 97 aprobada y puesta en vigor por la Resolución No. 01/97 del CECMED. Ciudad de La Habana, 15 de Enero de 1997.

Bibliografía

157. Requisitos de los Concentrados Leucocitarios Humanos como Materia Prima para la Industria Farmacéutica. Regulación No. 6-97 aprobada y puesta en vigor por la Resolución No. 02/97 del CECMED. Ciudad de La Habana, 29 de Mayo de 1997.
158. Requisitos para la Selección de Donantes de Sangre. Resolución No. 148/97. MINSAP. Ciudad de La Habana, 31 de Octubre de 1997.
159. Obtención de Plasma Humano mediante Plasmaféresis Productiva Automatizada. Regulación No. 6-98 aprobada y puesta en vigor por la Resolución No. 01/98 del CECMED. Ciudad de La Habana, 9 de Febrero de 1998.
160. Especificaciones de Calidad para la Sangre Humana obtenida por Donación. Regulación No. 1-99 aprobada y puesta en vigor por la Resolución No. 05/2000 del CECMED. Ciudad de La Habana, 3 de Marzo del 2000.
161. Inmunización de Donantes de Plasma Específico. Regulación No. 13-2000 aprobada y puesta en vigor por la Resolución No. 16/2000 del CECMED. C. de La Habana, 9 de Mayo del 2000.
162. Requisitos Adicionales para la Selección de Donantes de Sangre para la Prevención de Riesgo de la Transmisión de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob. Resolución No. 48/2001. MINSAP. Ciudad de La Habana, 13 de Junio del 2001.
163. Placenta como Materia Prima Farmacéutica. Regulación No. 2-2002 aprobada y puesta en vigor mediante la Resolución No. 20/2002 del CECMED. Ciudad de La Habana, 30 de Mayo del 2002.
164. Autorización de Comercialización Temporal. Resolución No. 164. MINSAP. Ciudad de La Habana, 5 de Diciembre de 1997.
165. C. Sánchez. "Sistema de Aseguramiento de Calidad en el Departamento de Registro de Medicamentos. Tesis de Maestría. IFAL. Universidad de La Habana. Ciudad de La Habana, 19 de Julio de 1999.
166. Creación de Comité de Expertos para Biológicos. Resolución 62/01. CECMED. Ciudad de La Habana, 27 de Diciembre del 2001.
167. InfoCecmed. Servicio Informativo del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. No 1-23. CECMED. Ciudad de La Habana, Enero/ Febrero de 1994 a Noviembre/ Diciembre del 97.
168. Ámbito Regulator. Órgano Oficial Regulatorio. CECMED. Año III. Número 00-6. ISSN 1684-1832. Ciudad de La Habana, 6 de Mayo del 2002. Disponible en url:<http://www.cecmed.sld.cu>.

Bibliografía

169. D. Ortega, C. Sánchez. Impacto de los Estudios de Estabilidad en los Trámites para el Registro de Medicamentos. InfoCecmed. Vol. 1, No. 1. Suplemento Especial. Anuario Científico. ISSN 1684-1867. Ciudad de La Habana, 2003.
170. Contribution to updating the WHO guidelines for developing National Drug Policies. Report to the WHO Expert Committee on National Drug Policies. WHO. Geneva, 1995 (WHO/DAP/95.9)
171. Pautas para el establecimiento de un Programa Nacional de Control de Medicamentos. OPS. OMS. Guatemala, Abril de 1989.
172. Comparative analysis of national drug policies. Second Workshop. Geneva, 1997. (WHO/DAP/97.6)
173. Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities. WHO Technical Report Series No. 858, 1995
174. Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. In: The use of essential drugs. Sixth report of the WHO Expert Committee. WHO. Geneva, 1995, 1995:97-137 (WHO Technical Report Series, No. 850).
175. ISO 8402:1994. Gestión de la Calidad y Aseguramiento de la Calidad. Vocabulario.
176. ISO 9000:2000. Sistemas de Gestión de la Calidad-Fundamentos y Vocabulario.
177. Buenas Prácticas Regulatorias Cubanas. Resolución No. 05-2002. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Ciudad de La Habana, 26 de Agosto del 2002.
178. Declaración del Grupo Internacional de Trabajo sobre Transparencia y Responsabilidad Pública en la Regulación Farmacéutica. AIS. Uppsala, Septiembre de 1996.
179. Policies and procedures for handling conflict of interests with FDA advisory committees, members, consultants, and experts. Available in: [http:// www.fda.gov/ oc/advisory/ conflictofinterest/ policies.html](http://www.fda.gov/oc/advisory/conflictinterest/policies.html).
180. C. Sánchez. Responsabilidad social de las autoridades sanitarias en el registro de medicamentos. Responsabilidad Social de las Autoridades Regulatorias con el Registro de Medicamentos. Problema Filosófico de la Ciencia y la Tecnología. Tesis. CINC. Ciudad de La Habana, 2001.
181. WHO Guidelines for inspection of drug distribution channels. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 35th Report. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and Related Materials, Vol. 2. Geneva, 1999.

Anexos



ANEXOS

Relación de Anexos

Anexo No. 1	Biblioteca Básica y Documentos Afines
Anexo No. 2	Desarrollo del Entorno Farmacéutico Cubano. Algunos Hechos Trascendentes
Anexo No. 3	Situación Actual .Cifras de Otras Instituciones. Perfil del País
Anexo No. 4	Evolución de la Reglamentación de Medicamentos
Anexo No. 5	Estructuras Funcionales del CECMED para Actividades Técnicas. 1999-2000
Anexo No. 6	Caracterización del Proceso de Registro de Medicamentos
Anexo No. 7	Expertos Participantes en la Validación de Guías y Resultados de la Evaluación con el Empleo de Indicadores
Anexo No. 8	Resultados de la Aplicación de Indicadores para la Evaluación del Sistema de Regulación de Medicamentos en Cuba
Anexo No. 9	Fortalezas y Debilidades de la Regulación de Medicamentos
Anexo No. 10	Resultados de la Aplicación de Indicadores para la Evaluación d el Registro de Medicamentos en Cuba
Anexo No. 11	Fortalezas y Debilidades del Registro de Medicamentos
Anexo No. 12	Principales Expertos Consultados para Diferentes Aspectos de la Investigación
Anexo No. 13	Buenas Prácticas Regulatoras Cubanas. Regulación y Resolución
Anexo No. 14	Avales de Funcionarios de la OMS

Anexo 1.

Biblioteca Básica y Documentos Afines

**NORMATIVAS Y DOCUMENTOS RELACIONADOS INTERNACIONALES SOBRE
LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS Y MEDICIÓN DE SU DESEMPEÑO.**

1. Report of the WHO Expert Committee on National Drug Policies. Geneva, 19-23 June 1995. Action Program on Essential Drugs. WHO/DAP/95.9. Geneva, 1995.
2. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: main principles. Annex 4. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Report. In WHO Technical Report Series No. 908. Geneva, 2003.
3. Guidelines for Implementation of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty/fourth report. WHO Technical Report Series No. 863. Geneva, 1998.
4. Prácticas Adecuadas de Fabricación. Directrices complementarias para la fabricación de productos farmacéuticos de investigación usados en personas. OMS. Serie de Informes Técnicos No. 863. Ginebra, 1996.
5. Principios orientadores para los pequeños servicios nacionales de reglamentación farmacéutica. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas. 31 Informe. OMS. Serie de Informes Técnicos 790. Ginebra, 1990.
6. Lineamientos para las autoridades nacionales sobre el aseguramiento de calidad de productos biológicos. Comité de Expertos de la OMS en Estandarización Biológica. 42 Informe. OMS. Serie de Informes Técnicos 822. Ginebra, 1992.
7. How to develop and implement a national drug policy. Second Edition. Updates and replaces Guidelines for Developing National Drug Policies, 1998. WHO. Geneva, 2001.
8. Estrategia sobre medicamentos de la OMS; 2000/2003. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. No. 1. Ginebra, 2000.
9. "Pharmaceutical Legislation and Regulation", Chapter 7. In Managing Drug Supply. Second Edition. Management Sciences for Health. WHO. West Hartford, CT. Kumarian Press, 1997.
10. Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica. Departamento de Vacunas y Productos biológicos. OMS. Ginebra, 1999.

11. Quality Assurance. A Compendium of Regulations. Regulatory Support Series No. 3. WHO. Geneva, 1998.
12. Vemengo M. J. Control Oficial de Medicamentos. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. OPS/ OMS. Washington, 1996.
13. How to Implement Computer-Assisted Drug Registration. WHO & Management Sciences for Health. Regulatory Support Series No. 2. Geneva, 1998.
14. S. Ratanawijitrasin and E. Wondemagegnehu. Effective Drug Regulation. A Multicountry Study. WHO. Geneva, 2002.
15. Effective Drug Regulation. What Countries can do?: A Paper for Discussion. WHO. Geneva, 1999.
16. World Drug Situation. WHO. Geneva, 1998.
17. Model Indicators for Monitoring National Drug Policies. WHO. Geneva, 1994.
18. Pascale Burdon; Jean-Daniel Rainhom and Michael R. Reich. Indicators for Monitoring National Drug Policies. Second Edition. WHO. Geneva, 1999. (WHO/EDM/PAR/99.3).
19. Evaluación Rápida del Manejo de Productos Farmacéuticos: Un enfoque a base de indicadores. PMRFPF/ SSNALC/ PAHO. Washington, 1995.
20. Herramienta de recogida de datos para la revisión de las funciones reguladoras en vacunas y medicamentos. Revisión 12 y 13 de Diciembre del 2001. Reunión de Expertos de Regulación de Vacunas y Medicamentos. División de Acceso a Tecnologías y Aseguramiento de Calidad y Seguridad de Medicamentos. OMS. Ginebra, 2001.
21. WHO Data Collection Tools for assessment of National Regulatory Authority (Vaccines). Vaccines & biologics and Access to Technology (ATT). Version of October. Geneva, 2002.
22. WHO Data Collection Tools for assessment of National Regulatory Authority (Vaccines). Vaccines & biologics and Access to Technology (ATT). Version 02 of December. Geneva, 2002.
23. The Pan-European Regulatory Forum on Pharmaceuticals (PERF): 1st. Progress Report to the Contracting Authority. London 6 January 2000. Doc. Ref.: EMEA/ PERF/ BCKG/ 46/ 00/ EN.
24. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (generic) Products. A manual for a Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series No. 5. Geneva, 1999. (WHO/ DMP/ RGS/ 98.5).

25. National Drug Legislation: Guiding Principles for Small Drug Regulatory Authorities. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 35th Report. WHO. Geneva, 1998.
26. Arias Tomas D. Glosario de Medicamentos. Desarrollo Evaluación y Uso. Programa de Medicamentos Esenciales y tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. OPS/ OMS.(ISBN 9275323054). Washington D.C., 1999.
27. Guide des Bonnes Pratiques Reglamentaires. Groupement des Pharmaciens en Europe. (GPIE). Belge, 1997.
28. Helene I. Dumitriu. Good Regulatory Practices. A Regulatory Affairs Quality manual. Good Development Series. Vol. 1. Interpharm Press, 1999.
29. Recommendation from ICDRA Reinforce the Mission of Regulatory Authorities. WHO Drug Information. Vol. 10, No. 4. Geneva, 1999.
30. Sixth General Report on the Activities of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2000. Adopted by the Management Board on December 20, 2000. ISBN 92-9155-034-5. EMEA. London, 2001.
31. Pan-European Regulatory Forum on Pharmaceuticals. PERF 1. Available in perf.eudra.org/perf/IndexF.htm. (Last Revised 08/08/01).
32. Third GRP-QMS Benchmarking meeting on 7 May 2002. 2nd. Pan-European Regulatory Forum on Pharmaceuticals. Available in: www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/qms/2782701en.pdf.
33. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Rapport D Activité 2001. Paris, 2002. Disponible en: <http://www.afssaps.sante.fr>.
34. Guidelines for ATC Classification. Nordic Council on Medicines. Norway, 1985.
35. Evaluation Reports on Proprietary Medicinal Products. NLN Publications No. 17. Nordic Council on Medicines. Uppsala, 1986.
36. CDER Report to the Nation 2001. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Maryland. 2002. Available in: <http://www.fda.gov>.
37. Commonwealth Department of Health and Ageing. 2001-2002 Annual Report. Therapeutic Goods Administration. Sydney, March 2003. Available in: http://www.health.gov.au/pubs/annrep/ar202/part2/02_t201.htm.
38. WHO Guidelines for inspection of drug distribution channels. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 35th Report. Quality Assurance of

Anexo No. 1. Biblioteca Básica y Documentos Afines

Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and Related Materials, Vol. 2. Geneva, 1999.

39. Contribution to updating the WHO guidelines for developing National Drug Policies. Report to the WHO Expert Committee on National Drug Policies. WHO. Geneva, 1995 (WHO/DAP/95.9)
40. Pautas para el establecimiento de un Programa Nacional de Control de Medicamentos. OPS. OMS. Guatemala, Abril de 1989.
41. Comparative analysis of national drug policies. Second Workshop. Geneva, June 1997. (WHO-DAP-97.6).
42. Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities. WHO Technical Report Series No. 858, 1995.
43. Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. In: The use of essential drugs. Sixth report of the WHO Expert Committee. WHO. Geneva, 1995, 1995:97-137 (WHO Technical Report Series, No. 850).
44. ISO 8402:1994. Gestión de la Calidad y Aseguramiento de la Calidad. Vocabulario.
45. ISO 9000:2000. Sistemas de Gestión de la Calidad-Fundamentos y Vocabulario.
46. Declaración del Grupo Internacional de Trabajo sobre Transparencia y Responsabilidad Pública en la Regulación Farmacéutica. AIS. Uppsala, Septiembre de 1996.
47. Code of conduct for government officials. Independent Commission Against Corruption, Sydney, NSW, Australia. Available in: www.icac.nsw.gov.au.
48. Policies and procedures for handling conflict of interests with FDA advisory committees, members, consultants, and experts. Available in: <http://www.fda.gov/oc/advisory/conflictinterest/policies.html>.
49. Sistema Automatizado para la Gestión de Medicamentos de la OMS. SIAMED. Ginebra, Febrero de 1993. WHO Model System for Computer-Assisted Drug Registration. A brief description. World Health Organization. Geneva, 30 September 1996.
50. Sistema Regional de Datos Básicos en Salud. OPS. Disponible en: <http://www.ops.org>.

**DISPOSICIONES Y PUBLICACIONES RELACIONADAS SOBRE EL
DESARROLLO DEL ENTORNO FARMACÉUTICO CUBANO**

1. Creación de la Dirección General de Suministros Médicos. Resolución 03/ 63. MINSAP. La Habana, 21 de Marzo de 1963.