

## Estándares reguladores de avanzada para medicamentos y productos biotecnológicos en Cuba

### Advanced Regulation Standards for Medicines and Biotechnological Products in Cuba

Celeste Aurora Sánchez González<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8989-8667>

Jinnay Rodríguez Rodríguez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1841-7600>

Katiuska Galardi Martínez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4478-632X>

Liliet Matech Hernández<sup>2</sup> <https://orcid.org/000-0001-7377-6318>

<sup>1</sup>Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro de Inmunología Molecular (CIM). La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [evareg@CECMED.cu](mailto:evareg@CECMED.cu); [sanchez.celeste@gmail.com](mailto:sanchez.celeste@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** La autoridad reguladora cubana, desde su ingreso al Consejo de Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano desarrolla conjuntamente con la industria farmacéutica nacional un programa para fortalecer la reglamentación con los estándares de esta organización.

**Objetivo:** Diagnosticar el nivel de reconocimiento de los tópicos regulados y los lineamientos del Consejo de Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano en la reglamentación nacional para medicamentos y en particular para los productos biológicos y biotecnológicos.

**Métodos:** Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de la reglamentación vigente en el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (140) y los lineamientos del Consejo de Armonización (102), sobre calidad, seguridad, eficacia y multidisciplinarias, publicados en sus sitios web. Se caracterizaron los lineamientos del

Consejo de Armonización y se cuantificó la coincidencia para tópicos regulados, guías reconocidas y acciones de extensión del diagnóstico en curso.

**Resultados:** Se cumplieron los lineamientos básicos previos a la incorporación al Consejo de Armonización (Q1A, Q7 y E6(R1)). La correspondencia con los tópicos regulados fue del 79 %; con los temas de los lineamientos del Consejo regulados en Cuba del 87 % y del 59 % para lineamientos reconocidos. Los específicos para productos biotecnológicos fueron en calidad del 80 % y en seguridad del 100 %. El grupo M4 (Documento Técnico Común) está implementado al 100 % solo para productos biológicos. Se estudian actualmente las limitaciones para tópicos no regulados y lineamientos no reconocidos; borradores en consulta; preguntas y respuestas, así como requerimientos de revisiones posteriores a su adopción.

**Conclusiones:** Se concluye que con los resultados obtenidos se puede confirmar que existe un satisfactorio nivel de incorporación de los estándares de la Conferencia Internacional sobre Armonización, lo que debe propiciar procesos de aceptación, reconocimiento mutuo, intercambio de información y simplificación de trámites con otras autoridades, en favor del oportuno acceso a productos biotecnológicos y otros medicamentos con garantía de calidad, seguridad y eficacia en los sistemas de salud.

**Palabras clave:** reglamentación cubana; productos biológicos y biotecnológicos; estándares ICH; regulación de medicamentos.

## ABSTRACT

**Introduction:** The Cuban regulatory authority, since the time it joined the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, has jointly, with the national pharmaceutical industry, developed a program for strengthening regulations with the standards of this organization.

**Objective:** To diagnose the level of recognition of regulated topics and guidelines of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use as it is manifested in the national regulations for medicines and, particularly, for biological and biotechnological products.

**Methods:** Descriptive, longitudinal and retrospective study of the regulations valid in the Center for the State Control of Medicines, Medical Equipment and Devices (140) and the guidelines of the Council for Harmonization (102), on quality, safety, efficacy and

multidisciplinary aspects, as they appear published on their websites. The guidelines of the Council for Harmonization were characterized, and the coincidence was quantified with respect to regulated topics, recognized guidelines, and outreach actions of the ongoing diagnosis.

**Results:** The basic guidelines prior to joining the Council for Harmonisation (Q1A, Q7 and E6 (R1)) were complete. The correspondence with the regulated topics was 79%; with the issues of the Council guidelines regulated in Cuba, 87%; and 59% for recognized guidelines. The specific ones for biotechnological products accounted for 80% in quality, and for 100% in safety. The Group M4 (Common Technical Document) is 100% implemented only for biological products. The limitations for unregulated topics and unrecognized guidelines are currently being studied, as well as for drafts under consultation, questions and answers, and for post-adoption review requirements.

**Conclusions:** The results obtained permitted to conclude that there is a confirmed satisfactory level of incorporation of the standards of the International Council for Harmonisation, which should promote processes of acceptance, mutual recognition, exchange of information and simplification of procedures with other authorities, in view of timely accessing biotechnological products and other medicines with a guarantee of quality, safety and efficacy in health systems.

**Keywords:** Cuban regulations; biologic and biotechnological products; ICH standards; medicines regulations.

Recibido: 23/05/2020

Aceptado: 27/05/2020

## Introducción

Desde noviembre de 2016, la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos (ARN) de Cuba, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), fue aceptada como Observador en el actual Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, conocido como ICH por sus siglas en inglés (*International Conference on Harmonisation*).<sup>(1)</sup>

El CECMED fue una de las primeras ARN en incorporarse a la ICH, después de las relevantes transformaciones de esa organización a partir de octubre de 2015. Al cabo de sus casi 30 años de actividad, los cambios han estado caracterizados por la intención de extender los beneficios de la armonización más allá de las regiones fundadoras. Si bien, desde que se creó el CECMED este ha incluido como referentes para la reglamentación de los medicamentos los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), los de la ICH y los de otros organismos y autoridades de vanguardia, resulta incuestionable que su ingreso como Observador al ICH, es una muestra evidente de una “madurez superior” en su desarrollo, que impuso la creación de nuevas estrategias y la aceleración de acciones para el reconocimiento y adopción de los estándares de esta prestigiosa organización, que son empleados en todo el mundo.

Los novedosos productos biológicos y biotecnológicos cubanos, fruto de las investigaciones iniciadas desde los años noventa en el país, resultan una diana especial para asimilar las modernas tendencias reguladoras globales y fundamentan la temprana asimilación de las pautas de la ICH.

El presente estudio tiene el objetivo de diagnosticar el nivel actual de reconocimiento de los tópicos regulados y los lineamientos del Consejo Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) en la reglamentación nacional para medicamentos y en particular los biológicos y biotecnológicos. Y forma parte de un programa para promover la alineación con los patrones de la ICH y la convergencia de la reglamentación para el control de los productos farmacéuticos nacionales con esos patrones.

## **Métodos**

Por parte de expertos del CECMED y de representantes de la industria farmacéutica del país de la unión de empresas BioCubaFarma se realizó un estudio de tipo descriptivo, longitudinal y retrospectivo de la base reguladora disponible para medicamentos de uso humano. El periodo de estudio comprendió desde mayo de 1989 hasta noviembre del 2019. La calificación de los especialistas de los sectores participantes fue de másteres o doctores en ciencias, con experiencia en los campos de asuntos regulatorios, investigación, fabricación y control de medicamentos enfocados en las categorías de los lineamientos de la

ICH de calidad (Q), seguridad (S), eficacia (E) y multidisciplinarias (M). Se conformaron grupos de trabajo para recopilar los datos y evaluarlos con el empleo de los métodos de análisis-síntesis, comparación e inducción-deducción, y también para formular las propuestas de próximas acciones.

Los datos fueron recolectados mediante la revisión de las disposiciones reguladoras vigentes publicadas en la página web del CECMED<sup>(2)</sup> y datos tomados de archivos internos. La información sobre las guías de la ICH fue consultada en la página web de esa organización.<sup>(3)</sup>

Los criterios empleados fueron la declaración explícita de la aceptación de la regulación de la ICH en el cuerpo de la regulación cubana o en sus referencias bibliográficas. Para el análisis de M se siguió un esquema propio, porque la comparación se realizó solo con los lineamientos ICH.

Para dar cumplimiento a los objetivos trazados el trabajo se estructuró en tres partes:

1. Identificación del contexto hasta 2019 de todos los lineamientos de la ICH aprobados, en las cuatro categorías y en pasos preliminares como borradores en consulta pública, nuevos grupos de trabajo y nuevos tópicos para regular.
2. Diagnóstico, en pasos, del estado de reconocimiento en Cuba de las guías de la ICH, según categoría, mediante evaluación diferenciada de su aplicación, sobre todo en la reglamentación de los productos biotecnológicos.

Paso 1. Cumplimiento de las tres pautas básicas, para los Observadores en ICH:

- Categoría calidad: tópico de estudios de estabilidad. Lineamiento Q1A “*Stability Testing of New Drug Substances and Products*”, (2003).
- Categoría calidad: tópico de Buenas Prácticas de Manufactura. Lineamiento Q7 “*Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients*”, (2000).
- Categoría eficacia: tópico de Buenas Prácticas Clínicas. Lineamiento E6(R1) “*Good Clinical Practice*”, (1996).

Paso 2. Evaluación de los tópicos de la ICH regulados en Cuba, lineamientos regulados y lineamientos reconocidos en su totalidad. Para esto se realizó el diagnóstico de:

- Tópicos análogos a los de la ICH, representativos de las dianas de regulación.
- Temas de los lineamientos de la ICH regulados en Cuba con o sin reconocimiento de los estándares de la ICH;
- Lineamientos de la ICH reconocidos en la reglamentación nacional.

3. Otras acciones de extensión del diagnóstico.

## Resultados

### Identificación del contexto de los lineamientos ICH

Durante el periodo del estudio, el panorama regulador de la ICH en sus diferentes pasos, se puede resumir en cuatro categorías:

1. Calidad: esta categoría consta en general de 14 tópicos, de ellos 11 con 42 lineamientos aprobados, incluyendo un tópico exclusivo para la evaluación de la calidad de los productos biotecnológicos (Q5) con cinco guías (Q5A-Q5E).  
Presenta un borrador en consulta (Q12 “Manejo del ciclo de vida de los productos farmacéuticos”) y tres tópicos con documentos, de recomendación reciente, para el análisis en los grupos de trabajo: uno de validación analítica [Q2(R2)]; dos sobre impurezas [Q3C(R8) y Q3D(R2)] y uno para calidad de productos biotecnológicos [(Q5A(R2)]. Incluye también dos nuevos temas a desarrollar sobre “Producción continua de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos terminados” (Q13) y “Desarrollo de Procedimiento Analítico” (Q14).
2. Seguridad: dispone de 12 tópicos, de ellos 10 contienen 16 guías en implementación. Uno de estos tópicos es específico para productos biotecnológicos (S6) e incluye una guía para la evaluación de su seguridad preclínica [S6(R1)]. Abarca 2 borradores en consulta, uno para toxicología reproductiva [S5(R3)] y un tema novedoso para estudios no clínicos de

medicamentos pediátricos (S11). Exhibe un documento reciente enviado a los grupos de trabajos para estudios de carcinogenicidad S1(R1) y estudios de farmacología (E14/S7B). Adicionalmente incluye un nuevo tópico para grupos de trabajo sobre estudios no clínicos de biodistribución para productos de terapia génica (S12).

3. Eficacia: integrada por 19 tópicos, de ellos 17 con 27 guías en implementación y un documento de principios en E12 para “Evaluación Clínica para la Categoría Terapéutica”. Contiene tres borradores en consulta sobre “Consideraciones Generales para los Ensayos Clínicos” (E8); “Principios de Estadística para los Ensayos Clínicos” (E9) y “Colección sobre datos de Seguridad” (E19) y seis tópicos con recomendaciones recientes:

- E2A-E2F. Farmacovigilancia [E2B (R3) EWG/IWG y E2D (R1)];
- E6. Buenas prácticas clínicas [E6(R3)];
- E11-E11A. Estudios clínicos en población pediátrica (E11A EWG);
- E14. Evaluación clínica de QT (E14/S7B IWG) y
- E2O. Estudios clínicos adaptativos (uno).

Incluye dos importantes guías generales para buenas prácticas sobre ensayos clínicos y farmacovigilancia, respectivamente.

4. Multidisciplinarias: recoge temas transversales que impactan a varias de las otras categorías, tales como los referidos al *Diccionario para Actividades Regulatorias*, (MedDRA por sus siglas en inglés), al documento técnico común, conocido como CTD, los estándares electrónicos y el CTD electrónico (eCTD).

Está estructurada en 12 grupos, de ellos 8 con 17 lineamientos aprobados. Dispone de 9 tópicos con documentos de reciente recomendación, entre ellos el M11, “Protocolo Clínico Electrónico Armonizado Estructurado”, (CeSHarP) y el M12 “Estudios de Interacción de Medicamentos”. Cuenta con dos borradores en consulta pública para “Bioexenciones basadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica” y “Validación de Métodos Bioanalíticos”. Por la presentación de recomendaciones y otros documentos, las cifras son válidas solo para este estudio.

La tabla 1 resume la caracterización del contenido de las categorías de los lineamientos ICH, que constituyen la base de comparación tomada para la presente investigación.

**Tabla 1** - Caracterización del contenido de los lineamientos en las categorías ICH, 2019

Categoría	Tópicos	Tópicos con sus lineamientos aprobados	Nuevos temas/Grupos trabajo	Borradores en consulta
Calidad (Q)	14	11/42	6	1
Cal. Biotecnológicos (Q5)	1	1/5	1	---
Especificaciones (Q6)	1	1/1	---	---
Seguridad (S)	12	10/16	3	2
Biotecnológicos S6 (R1)	1	1/1	---	---
Eficacia (E)	19	16/27 (1 Principios)	6	3
Multidisciplinarios (M) Ajustado	12	8/17	9	2
Totales 4	57	45/102	24	8

Fuente: *International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products for Human Use* (ICH). Ginebra: ICH; 2019 [actualizada 01/02/2019; acceso 02/02/2019]. Disponible en: [www.ich.org](http://www.ich.org)

## Diagnóstico del estado de reconocimiento en Cuba de los lineamientos ICH

Paso 1: Evaluación de lineamientos básicos para la entrada del CECMED en la ICH. Los resultados alcanzados en el 2016 con la evaluación inicial del cumplimiento de los requisitos básicos de la ICH para estabilidad (Q1A), Buenas Prácticas de Manufactura de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) (Q7) y Buenas Prácticas Clínicas E6 (R1), fueron satisfactorios.

Se constató entonces que las pautas ICH de calidad referidas a los estudios de estabilidad fueron incorporadas a los requerimientos en Cuba desde el año 2000, fecha en la que se aprobaron tres importantes regulaciones, que en la actualidad se mantienen vigentes y que



son específicas para la zona climática IV b, a la que el país pertenece. Posteriormente, en el 2012, se declaró la aceptación de los estudios realizados según los lineamientos de la ICH:

- Regulación CECMED No. 23/2000, “Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos”.<sup>(4)</sup>
- Regulación CECMED No. 24/2000, “Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de nuevos ingredientes farmacéuticos activos”.<sup>(5)</sup>
- Regulación CECMED No. 25/2000 "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos".<sup>(6)</sup>
- Regulación CECMED No. 61/2012 "Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano".<sup>(7)</sup>

También se comprobó el cumplimiento de Q7, por su reconocimiento en la regulación del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud de 2006, titulada “Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos”.<sup>(8)</sup> La adherencia a la ICH E6 se hizo evidente con la tercera edición de las “Directrices sobre las Buenas Prácticas Clínicas en Cuba”,<sup>(9)</sup> aprobadas por la Resolución del Ministerio de Salud Pública No. 165/2000, emitidas en el año 2000 y que aún están vigentes.

#### Paso 2. a) Evaluación de tópicos regulados.

Con el análisis realizado entre el 2017 y el 2019, de las 140 disposiciones reguladoras vigentes emitidas por el CECMED, se pudo constatar, que en general, un 79 % (45) tuvo correspondencia con los tópicos en los que se encuentran agrupados los requerimientos de la ICH. Se observó que, en particular, sobre calidad fueron 11 (79 %), en seguridad 10 (83 %) y en eficacia 16 (84 %). Para multidisciplinarias (M) el nivel fue más bajo, ya que solo en 8 de los temas (67 %) se habían emitido regulaciones nacionales.

#### Paso 2. b) Evaluación de lineamientos con temas regulados en Cuba y

#### c) Lineamientos de ICH reconocidos en la reglamentación nacional.

Del total de 102 lineamientos aprobados en la ICH, un total de 89 (87 %) están regulados por el CECMED, los que corresponden a disposiciones nacionales. Por otra parte, de este total se reconocen en la reglamentación del CECMED, íntegramente, 60 (59 %).

- Calidad: lineamientos ICH con temas regulados en Cuba.

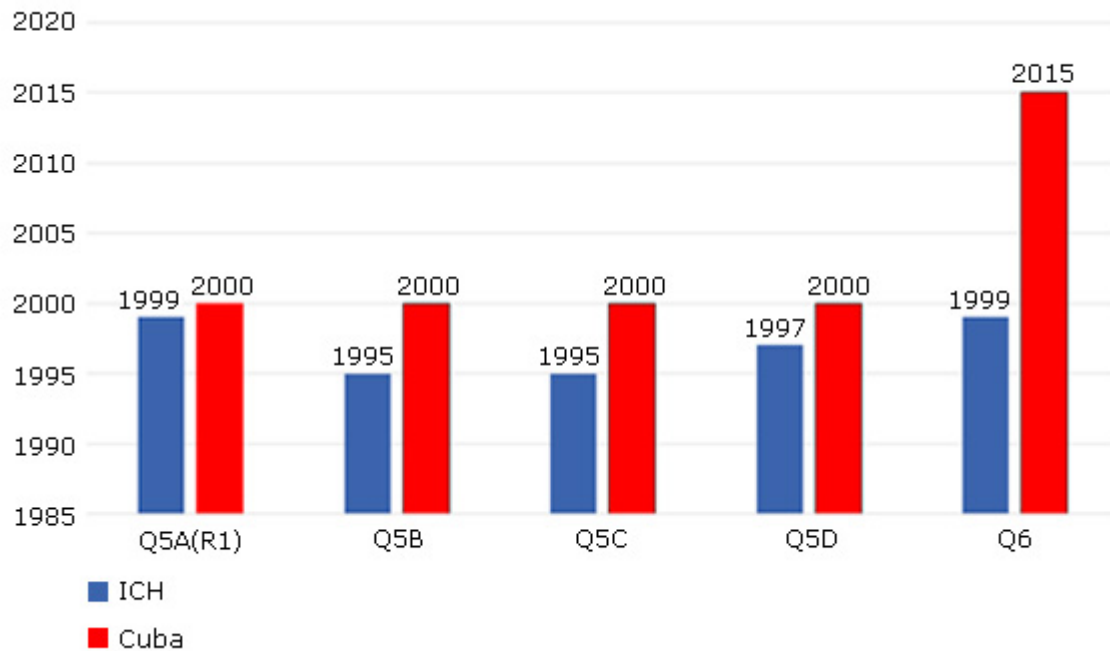
Para calidad están reguladas las temáticas específicas de 38 lineamientos de ICH, lo que representa el 90 %. Las 4 guías cuyos requerimientos no han sido considerados están relacionadas con la evaluación de datos de estabilidad (Q1E), impurezas en nuevos productos [Q3B(R2)], impurezas elementales [Q3D(R1)] y especificaciones para sustancias químicas (Q6A).

- Calidad: lineamientos ICH reconocidos en la reglamentación nacional.

Un resultado relevante del estudio fue identificar que en Cuba se siguen íntegramente 26 guías de la ICH, de esta categoría, mediante la declaración de aceptación total descrita, lo cual representa un 62 %. Las 16 guías restantes (38 %), no implementadas del todo, corresponden a regulaciones de los tópicos de Farmacopeas (Q4), Desarrollo Farmacéutico (Q8), Sistema de calidad farmacéutico (Q10) y Desarrollo y producción de IFA (Q11).

Debe destacarse que de las cinco guías del grupo Q5, que corresponden a “Calidad de Productos Biotecnológicos (Q5A-Q5E)”, se han reconocido cuatro (80 %) (Q5A-Q5D). La Q5E sobre la comparabilidad de los productos biológicos y biotecnológicos sujetos a cambios en su proceso de producción no fue declarada como tal en la regulación nacional 33-2003 "Cambios al proceso de producción de productos registrados. Comparación de productos biológicos",<sup>(10)</sup> dado que en ese momento se encontraba en consulta pública. Existe similitud entre ambas guías, aunque en el contenido de la cubana no se trata la comparabilidad de los productos en desarrollo con cambios en su manufactura.

Por el interés del estudio en este tipo de productos se desglosó en el tiempo la incorporación de los lineamientos Q5A-Q5D y Q6 a las normativas nacionales, constatándose que en el año 2000 fueron asimiladas completamente y Q6 en el 2015 (Fig. 1).



**Fig. 1** - Año de reconocimiento de las guías de Calidad de productos biotecnológicos ICH (Q5A-Q5D) y Q6 en las normativas nacionales.

– Seguridad: lineamientos ICH con temas regulados en Cuba.

Para esta categoría se encontró que de los 16 temas que abordan los lineamientos ICH, las regulaciones del CECMED incluyen 14, lo que implica un 87,5 % de correspondencia. Las dos guías sobre la que aún no se han emitido pautas nacionales para sus contenidos corresponden a las “Pruebas de carcinogenicidad (S1B)” y “Evaluación no clínica del potencial para la repolarización ventricular retardada para los productos farmacéuticos (S7B)”.

– Seguridad: lineamientos ICH reconocidos en la reglamentación nacional.

De los 16 lineamientos ICH de seguridad aprobados, un total de 8 (50 %) han sido incluidos en la reglamentación cubana donde se describe la aceptación y se recomienda que se realicen los estudios siguiendo estas pautas en el texto de las informaciones solicitadas. El 50 % restante corresponde a los tópicos de “Toxicocinética y farmacocinética (S3A-S3B)”; “Duración de Toxicidad crónica en animales (S4)”; “Estudios de Inmunotoxicología (S8)”; “Evaluación no clínica para farmacéuticos anti cáncer (S9)” y “Evaluación de fotoseguridad de farmacéuticos (S10)”.

En términos cronológicos se destaca que para la evaluación de productos biológicos fueron reconocidas en el país desde el año 2000 dos guías ICH de seguridad, relacionadas con la necesidad de estudios de carcinogenicidad (S1A) y la selección de la dosis para este tipo de pruebas (S1C). Posteriormente, en el año 2015 se reconoció la única guía específica para la evaluación de la seguridad preclínica de productos farmacéuticos derivados de la biotecnología, S6 (R1), mediante la Regulación M 83-15 “Requisitos para el Registro Sanitario de Productos Biológicos de Uso Humano”.<sup>(11)</sup>

- Eficacia: lineamientos ICH con temas regulados en Cuba.

Para la categoría ICH E, se encontró que los 19 grupos en los que se organizan los lineamientos se encuentran incluidos en las temáticas de las disposiciones reguladoras del CECMED, lo que significa que hay un 100 % de correspondencia entre ICH y la Autoridad Nacional Cubana en relación a los temas regulados sobre eficacia.

- Eficacia: lineamientos ICH reconocidos en la reglamentación nacional.

De los 27 lineamientos ICH aprobados, 16 han sido incluidos en la reglamentación cubana, de manera general, mediante la descripción de la aceptación, expresada en el texto de las evidencias que se solicitan en el módulo de eficacia. En esta categoría todos los lineamientos aplican a los productos biológicos y biotecnológicos, específicamente para E16, que trata sobre biomarcadores relacionados con el desarrollo de productos de biotecnología: contexto, estructura y formato de las presentaciones de expedientes.

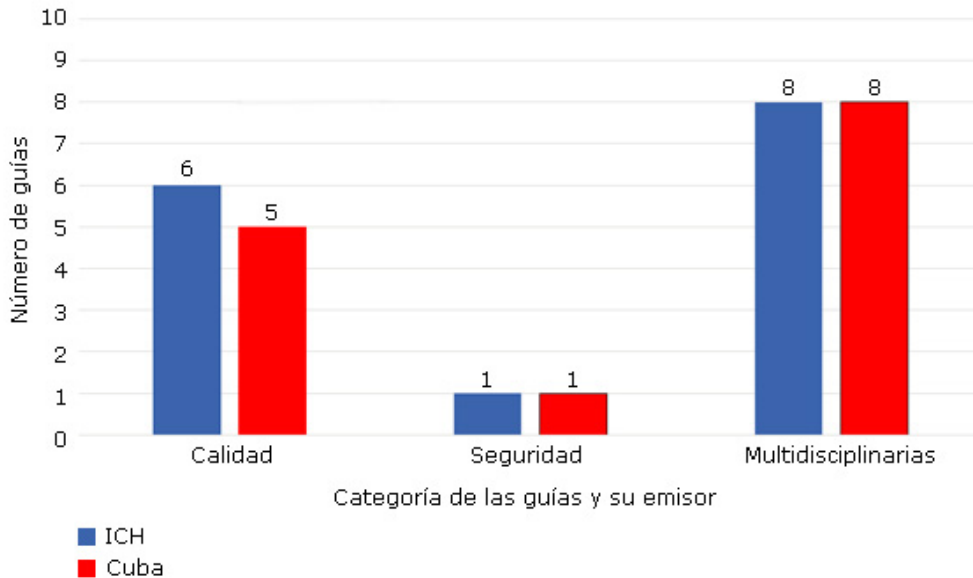
- Multidisciplinarias: lineamientos ICH con temas regulados en Cuba.

Para la categoría ICH M, se encontró que de los 8 grupos en los que se organizan los 17 lineamientos aprobados, las disposiciones reguladoras del CECMED están referidas solamente a 2 (25 %), los que corresponden a M3 para estudios de seguridad no clínicos y a M4 sobre el Documento Técnico Común (CTD).

- Multidisciplinarios: lineamientos ICH reconocidos en la reglamentación nacional.

Las 10 pautas correspondientes a los 2 tópicos regulados en el país se encuentran totalmente implementadas en la reglamentación del CECMED. Sin embargo, con relación al total de lineamientos aprobados en esta categoría, que fue estimado en 17, el reconocimiento fue del 59 %.

Es oportuno señalar, que los 8 lineamientos de M4 relacionados con el CTD se encuentran implementados al 100 % desde el 2015 para las solicitudes de registro de productos biológicos, fecha en la que se aprobó este formato como obligatorio, mediante la Regulación M 83-15.



**Fig. 2** - Lineamientos de ICH reconocidos en las normativas nacionales exclusivamente para productos biológicos/ biotecnológicos por categoría.

### Otras acciones de extensión del diagnóstico

Para poder analizar en detalle los retos reguladores que implican los requerimientos no regulados ni adoptados, los cambios que se han producido con lineamientos reconocidos por el CECMED, pero que han sido modificados en fechas posteriores a su aceptación, así como futuros tópicos a regular y sus respectivos lineamientos, los expertos involucrados en el estudio continuaron su diagnóstico enfocados en las evaluaciones de:

- Las limitaciones para abordar tópicos no regulados y para aplicar lineamientos no reconocidos aún.
- Lineamientos en proceso de elaboración en ICH, paso 3, borradores en consulta.
- Requerimientos que han sido complementados con preguntas y respuestas.
- Revisión de los requerimientos con revisiones posteriores a la fecha de su adopción.

En todos los casos el objetivo fue identificar las brechas actuales que limitan su aplicación y promover las medidas para su reconocimiento, u otra medida, según proceda.

En la tabla 2 se describen estos estudios en curso para cada categoría.

**Tabla 2** - Acciones de extensión del diagnóstico de alineación con estándares de ICH

Categoría ICH	Limitaciones para aplicar lineamientos no reconocidos	Borradores en consulta/preguntas y respuestas/revisiones
<b>Calidad</b>	Evaluación de las limitaciones para aplicar las 16 guías aprobadas por ICH que aún no han sido reconocidas por el CECMED.	Evaluación del único borrador en consulta sobre el nuevo tópico (Q12) "Manejo del ciclo de vida". Consulta y recogida de criterios para cinco lineamientos con preguntas y respuestas en los tópicos de Q7 a Q11.
<b>Seguridad</b>	Análisis de los ocho lineamientos no reconocidos por el CECMED.: Tóxicocinética y farmacocinética (S3A-S3B); Duración de Toxicidad crónica en animales (S4); Estudios de Inmunotoxicología (S8); Evaluación no clínica para fármacos anticáncer (S9) y Evaluación de fotoseguridad de fármacos (S10).	Evaluación de dos borradores en consulta, sobre Toxicología Reproductiva (S5) y Seguridad no clínica en medicamentos pediátricos (S11). Revisión de preguntas y respuestas en Toxicocinética (S3A) y de la Evaluación no clínica para productos farmacéuticos anticáncer (S9).
<b>Eficacia</b>	Evaluación de las 12 guías aprobadas por ICH que aún no han sido reconocidas por el CECMED.	Evaluación de tres borradores en consulta (E3, E5 y E7) y de tres guías ICH que fueron actualizadas después de su reconocimiento por el CECMED en 2015 (E6(R2), E11(R1) y E18) en los requisitos de registro para los productos biológicos y biotecnológicos.
<b>Multidisciplinarias</b>	Evaluación de los 5 grupos de lineamientos no regulados (M1, Terminología de MedDra; M2 Estándares Electrónicos; M5 Elementos de Datos y Estándares para Diccionarios de Medicamentos; M7 Impurezas Mutagénicas y M8 eCTD).	Evaluación de dos borradores en consulta, sobre M9 Bioexenciones basadas en el sistema de Clasificación Biofarmacéutica y M10 Validación de Método Bioanalítico.

## Discusión

La incorporación del CECMED en la ICH y el propósito de fortalecer la alineación de sus estándares con los de esta organización, supuso un gran reto regulador. La ICH, que anteriormente, y con las mismas siglas, estaba identificada como la Conferencia Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, estaba enfocada al desarrollo de nuevos medicamentos según la perspectiva de sus miembros fundadores, representativos de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos. La apertura internacional que experimentó en el 2015 permitió el ingreso, “temprano”, del CECMED en 2016.

Si bien el desarrollo de la industria biotecnológica cubana hizo necesaria la mirada hacia sus estándares desde la década de los noventa, fue solamente a partir su incorporación que se produjo la necesidad de realizar una evaluación general y delimitar la brecha entre las regulaciones nacionales y las de la ICH, con una perspectiva científica y de factibilidad. Es por esto, que el primer aspecto que se aborda en el presente estudio está dirigido a caracterizar el contexto de la ICH en términos de lineamientos en diferentes pasos, como punto de partida para realizar un análisis comparativo.

La evaluación del cumplimiento de las regulaciones básicas de calidad y eficacia pone de manifiesto, al menos hace 19 años, que en el país están vigentes los esenciales mínimos requeridos para la condición de Observador en la ICH. Su explicación está en que el periodo 2000-2011 fue fundamental para la regulación cubana de medicamentos. Lo que ha merecido su reconocimiento como la segunda etapa en el desarrollo regulador del CECMED y, particularmente, productiva en las disposiciones dirigidas, en primer lugar, al registro de medicamentos y en segundo a las inspecciones.<sup>(12)</sup> En esa etapa también se emitió la tercera versión de las “Buenas Prácticas Clínicas”, alineada con los estándares de ICH.

Fue un reto para la investigación establecer la relación entre los temas o tópicos regulados a través de un conjunto de lineamientos de la ICH y las disposiciones reguladoras del CECMED, como medida de correspondencia en las dianas de regulación. La forma de organización de las disposiciones reguladoras en el CECMED no se estructura con las 4 categorías de la ICH, dado que se agrupan conforme a la función básica reguladora a la que están dirigidas, por ejemplo, registro, inspecciones, vigilancia y liberación de lotes. Muchas de ellas abarcan estudios de calidad, seguridad y eficacia en un solo documento.

Tal es el caso, por ejemplo, de las dirigidas al registro de medicamentos, en las que se relacionan los requisitos para las evidencias a presentar como respaldo del producto en materia de calidad, seguridad y eficacia. Otra función ilustrativa de esta característica es la de ensayos clínicos, ya que las regulaciones para solicitudes de autorización, incluyen todos los estudios de calidad y seguridad que permitan aprobar el inicio de la investigación en seres humanos.

Según se pudo apreciar, la coincidencia del 79 % en cuanto a tópicos regulados es elevada, con un mínimo de 67 % para la categoría de multidisciplinarias y un máximo de 84 % para eficacia. Estos valores resultan representativos del reconocimiento de la importancia de esas temáticas y de enfoques convergentes y son más favorables si se tiene en cuenta solo los temas para los que la ICH tiene lineamientos aprobados, que es prácticamente el 100 % en todas las categorías.

Para la correspondencia entre los temas tratados en los lineamientos individuales de la ICH y la reglamentación de Cuba (con o sin el reconocimiento de los estándares de ICH) los valores son aún más satisfactorios, ya que promedian el 87 %, con máximas cifras de coincidencia para la categoría de calidad, que alcanzó el 90 % y para eficacia con el 100 %. Los lineamientos individuales reconocidos oscilan alrededor del 59 % como promedio, con un mínimo del 50 % en seguridad y un máximo del 62 % en calidad. Para la calidad es significativo que, desde su fundación en 1989, el CECMED con la industria farmacéutica nacional aceptaron como oficiales las farmacopeas de Estados Unidos y de la Unión Europea.

Si se resume el análisis de todas las categorías que presentan lineamientos específicos para productos biológicos y biotecnológicos, se debe concluir que los resultados encontrados entre el 80 % y el 100 %, son muy satisfactorios. Desde la década de los noventa la biotecnología cubana aceleró su desarrollo,<sup>(13)</sup> lo que trajo como consecuencia la adopción en Cuba de elevados estándares reguladores internacionales, entre los que se encontraban los de la ICH.

Un paso trascendente en el reconocimiento de las pautas de la ICH, para estos productos, lo constituyó la ya mencionada Regulación M 83-15, “Requisitos para el registro sanitario de productos biológicos de uso humano”, aprobada el 11 de diciembre de 2015 y puesta en vigor el 11 de junio de 2016, porque resumió todo lo que se había reconocido de la ICH con anterioridad. Se reconocieron otros lineamientos y todos los requerimientos se estructuraron



siguiendo la misma organización del CTD, lo que evita la discrepancia que existe en otros requisitos de esta región en los que los dos elementos se mantienen sin asociar. Este es un escenario favorable para respaldar los medicamentos de uso humano y en particular los productos biológicos y biotecnológicos en cuanto a su calidad, seguridad, eficacia, incluyendo el desarrollo de sus ensayos clínicos.

La reglamentación para medicamentos de uso humano en Cuba posee un satisfactorio nivel de incorporación de los estándares de la ICH, tanto por la coincidencia de los temas regulados, como por el reconocimiento de los lineamientos de esta organización, en particular para los productos biológicos y biotecnológicos. El CECMED promueve, en conjunto con la industria nacional, el proceso de convergencia con estos estándares de avanzada a partir de su incorporación a la ICH como observador. Además, se organizan las acciones que permitirán incrementar la adopción de guías aprobadas, acompañar el desarrollo de los documentos aún sin aprobar identificando las posibles brechas para su reconocimiento, así como participar en la construcción de nuevas pautas integrando grupos de trabajo.

Estos altos niveles de regulación propician el beneficio sanitario de su contribución a los procesos de aceptación, reconocimiento mutuo, intercambio de información y simplificación de trámites con diferentes agencias nacionales, en favor del oportuno acceso a productos biotecnológicos y otros medicamentos con garantía de calidad, seguridad y eficacia en los sistemas de salud.

Se concluye que con los resultados obtenidos se puede confirmar que existe un satisfactorio nivel de incorporación de los estándares de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), lo que debe propiciar procesos de aceptación, reconocimiento mutuo, intercambio de información y simplificación de trámites con otras autoridades, en favor del oportuno acceso a productos biotecnológicos y otros medicamentos con garantía de calidad, seguridad y eficacia en los sistemas de salud.

## Referencias bibliográficas

1. Sánchez González CA. El CECMED de Cuba como Observador en el actual Consejo Internacional de Armonización Farmacéutica ICH. Contribución Especial. Anuario Científico Cuba: CECMED 2017 [acceso 02/11/2019]; Año 15:7-8. Disponible en: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/nuevo\\_anuario\\_del\\_cecmed\\_2017\\_0.pdf](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/nuevo_anuario_del_cecmed_2017_0.pdf)
2. CECMED. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED); 2019 [actualizada 01/02/2019; acceso 02/02/2019]; Disponible en: <https://www.CECMED.cu>
3. ICH. International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceutical Products for Human Use (ICH). Ginebra: ICH; 2019 [actualizada 01/02/2019; acceso 02/02/2019]. Disponible en: <https://www.ich.org>
4. CECMED. Regulación No. 23-2000. "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos". La Habana: CECMED; 28 septiembre del 2000.
5. CECMED. Regulación No. 24-2000, "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de nuevos ingredientes farmacéuticos activos". La Habana: CECMED; 28 de septiembre del 2000.
6. CECMED. Regulación No. 25-2000, "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos". La Habana: CECMED; 28 de septiembre del 2000.
7. CECMED. Regulación No. 61-2012, "Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano". La Habana: CECMED; 24 de abril de 2012.
8. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud (BRPS). "Buenas Prácticas de Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos". Anexo No. 09 de la Regulación No. 16-2006. La Habana: BPRS; 18 de octubre de 2006.
9. Ministerio de Salud Pública (Minsap). Resolución No. 165-2000, "Directrices sobre las Buenas Prácticas Clínicas en Cuba". La Habana: Minsap; 4 de octubre del 2000.
10. CECMED. Regulación No. 33-2003, "Cambios al proceso de producción de productos biológicos registrados. Comparación de productos biológicos". La Habana: CECMED; 12 de mayo de 2003.

11. CECMED. Regulación M 83-15, “Requisitos para el registro sanitario de productos biológicos de uso humano”. La Habana: CECMED; 11 de diciembre de 2015.
12. Sánchez C. Reglamentación para medicamentos y diagnosticadores en Cuba, un análisis de 22 años. Anuario Científico del CECMED; 2012 [acceso 30/02/2020]; Año 10:13-23. Disponible en: <https://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/anuario/Anuario%202012.pdf>
13. Thorsteinsdóttir H, Sáenz T, Quach U, Daar A, Singer P. Cuba-innovation through synergy. Nat Biotechnol Suppl. 2004;22(Suppl):DC19-24. DOI: [10.1038/nbt1204supp-DC19](https://doi.org/10.1038/nbt1204supp-DC19)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Celeste Aurora Sánchez González:* conceptualización; metodología; administración del proyecto; redacción - revisión y edición.

*Jinnay Rodríguez Rodríguez:* investigación; validación – verificación para la información de calidad y seguridad.

*Katuska Galardi Martínez:* investigación; validación – verificación para la información de eficacia.

*Liliet Matech Hernández:* investigación; validación – verificación para la información de multidisciplinarias.