

Comportamiento del Sistema e Evaluación de Recepción para Trámites de Ensayos Clínicos

AUTORES: Lic Dayanira Ortega Larrea, Dra. Deybis Orta Hernández, Lic. Juliette Escoto López, Lic. Grethel Ortega Larrea

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

RESUMEN: Una de las 6 funciones básicas de una Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos (ARM), es la Autorización de Ensayos Clínicos (AEC), durante la etapa de investigación – desarrollo de un medicamento, velando por los beneficios, protección y seguridad de los sujetos que se involucran en los Ensayos Clínicos. El CECMED, ha tenido un incremento sustancial en los trámites de Ensayos Clínicos que tienen su origen en el desarrollo acelerado de la industria biofarmacéutica, y conduce a la necesidad de evaluar el comportamiento de las solicitudes de Autorización de Ensayos Clínicos y Modificación en el proceso de evaluación de recepción, de acuerdo a los diferentes trámites solicitados y dictámenes emitidos (autorización, solicitud de información adicional, cancelación y rechazos) que han sido recibidos y evaluados en el Departamento de Secretaría, Archivo y Estadísticas, en el período comprendido entre 1995 y el 2002; así como la documentación recibida como respuesta a los dictámenes de solicitud de información adicional y el número de veces que esta se precisa entre el 2001 y 2002. Se concluyó con la identificación de los problemas relacionados con la evaluación de recepción que han mejorado notablemente en el último semestre de este año y dan lugar al perfeccionamiento del sistema.

INTRODUCCIÓN: En el proceso de investigación – desarrollo de un medicamento se identifican tres etapas: la primera relacionada con la caracterización de la calidad farmacéutica, la segunda con la seguridad, mediante los estudios farmacológicos y toxicológicos en animales y las tercera que incluye los estudios de seguridad y eficacia en seres humanos. El campo de la evaluación clínica – farmacológica tiene una importancia y complejidad particular, ya que en este proceso resulta bien claro, que aún con una estrategia de evaluación clínica adecuada y bien establecida, el tiempo en el que se realizan los diferentes ensayos clínicos para el desarrollo de un nuevo producto, fluctúa entre los seis y ocho años y conlleva el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), en toda la etapa de estrategia de evaluación, para cada uno de los estudios realizados. El desarrollo acelerado de la Industria Biofarmacéutica, ha traído consigo el incremento de los estudios clínicos, teniendo en consideración el grado de novedad (categoría A y B) de las sustancias que se desarrollan. La realización de estos estudios trae por consecuencia la necesidad de que el personal involucrado con esta actividad conozca los documentos normativos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. La importancia de establecer una estrategia adecuada para la evaluación clínica de los productos en desarrollo, constituye un elemento clave para alcanzar el Registro en el menor tiempo y con la calidad requerida en el contexto de las BPC. En la estructura funcional y organizativa del CECMED, se cuenta con el Dpto. de Secretaría, Archivo y Estadísticas, encargado de la evaluación técnico-administrativa que se realiza a la documentación que se presenta para la solicitud de los diferentes trámites. Por la importancia, relevancia y significación que tiene la autorización y modificación de Ensayos Clínicos en el proceso de desarrollo de un medicamento, y el incremento marcado de estos trámites en el último quinquenio, consideramos necesario evaluar el comportamiento de los mismos en dicho Departamento; de manera integral.

OBJETIVOS: Evaluar el comportamiento de las solicitudes de Autorización de Ensayos Clínicos (AEC) y Modificación (MOD AEC) en el período comprendido entre 1995 y el 2002, para esto se propuso: Caracterizar los trámites realizados según variables afines, como el tipo de producto, categorías y fases; Determinar el número de veces que necesitan información adicional para el período 2001-2002 los trámites de Ensayos Clínicos, hasta su Autorización o Modificación y Revisar las principales deficiencias detectadas en el proceso de evaluación clínica de los diferentes trámites y analizarlas en el contexto de la evaluación de recepción.

MATERIALES Y METODOS: 1. Revisión de la documentación generada en el proceso de evaluación clínica, incluyendo evaluación de recepción y evaluación clínica integral de forma retrospectiva, en los últimos 7 años (1995- 2001), y durante los cinco primeros meses del año 2002. 2. Cuantificación y separación de los trámites correspondientes a Ensayos Clínicos (Solicitud de AEC y MOD AEC) y de acuerdo a ello se determinó las veces que se solicitó información adicional, de igual forma se trabajó para el caso de las diferentes fases de los Ensayos Clínicos. 3. Clasificación y caracterización de la información según diferentes variables asociados al trámite (fase, categoría, tipo de producto). 4. Revisión de los dictámenes de evaluación clínica para los diferentes trámites aprobados en el período que se analiza

para determinar las principales deficiencias relacionadas con la evaluación de recepción y con ello comprobar cuales de ellas pudieron ser detectadas en la evaluación de recepción. 5. Utilización de la base de datos de Ensayos Clínicos EPIINFO con soporte MS DOS.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: **Caracterización de los trámites realizados.** Los resultados de la revisión y análisis efectuado están referidos a la totalidad de los trámites de AEC y MOD AEC en el período que se analiza. Una valoración cuantitativa del trabajo realizado durante el período objeto de análisis, se muestra en la duplicación de los trámites en el transcurso de 5 años, desde 15 en 1995, hasta alcanzar la cifra de 29 en el 2001. El número mayor de aprobaciones realizadas en todos los casos corresponde a las AEC, lo cual es lógico. De igual forma debe destacarse el notable incremento en las AEC y MOD AEC emitidas en solo 5 meses del año en curso (20), los que casi se igualan a los trámites concluidos en el año 2001 (29). Dadas las características y peculiaridades de los productos farmacéuticos, se establecen diferenciaciones en los mismos que permiten su clasificación; para este estudio se definieron tres grupos: Productos Biológicos, Productos Naturales y Medicamentos. Resultó evidente que el volumen de productos biológicos es elevado (76,2%), esta cifra lleva implícita, la complejidad y novedad de muchos de los productos biológicos que se encuentran en la actualidad en desarrollo. Por lo tanto obliga a trabajar en la preparación y entrenamiento para garantizar profesionales capacitados, la organización y realización de actividades científico - técnicas para divulgación, promoción y extensión de la política de calidad en la Investigación Clínica y la presentación y publicación de resultados de estudios clínicos en el ámbito Nacional e Internacional. Una situación particular ocurre con los productos naturales que representan el 7,9 % de las aprobaciones realizadas. Se describió el comportamiento de las evaluaciones teniendo en consideración dentro del trámite, la fase por la que transita el producto en investigación y la categoría a que pertenece, según el grado de novedad de la sustancia. El hecho de que la mayoría de las evaluaciones se encuentren en los estudios de fase II (83) y fase I (56), así como, que el 57,1 % (108) y el 32,2% (61) pertenezcan a las Categorías A y C respectivamente, se corresponde fielmente con la realidad de la estrategia de evaluación clínica que siguen los productos en investigación de la Industria Biotecnológica y Farmacéutica en nuestro país. Las cifras de 18, 17 y 11 para las fases I, II y III respectivamente, implican que aproximadamente la tercera parte de los estudios clínicos autorizados sufren alguna modificación durante su período de ejecución, lo que puede obedecer a diversas causas.

Evaluación de las solicitudes de Información Adicional Para determinar el número de veces que los trámites de AEC y MOD AEC necesitaron solicitud de información adicional se resumió la información obtenida al respecto, agrupándola de manera tal, que fuera evidente el comportamiento de los trámites en función del momento en que se inicia y que se concluye el mismo, así se clasificó en los iniciados y concluidos en el 2001, los iniciados en el 2001 y concluidos en el 2002 y los que se iniciaron y concluyeron en el 2002. Se muestra después de analizar cada uno de los dictámenes emitidos al concluir la evaluación clínica integral, que 23 trámites de AEC, (evaluados entre 2001 y 2002) necesitaron de información adicional en primera instancia y de ellos 2 fueron evaluados por 2da vez. Se observó también que de las 18 solicitudes presentadas y aprobadas en el 2001 (11 AEC y 7 MOD AEC), todas las Autorizaciones requirieron al menos una vez de solicitudes de información adicional, no siendo así para el caso de las MOD AEC, que de las 7 aprobadas solo una precisó completamiento de documentación y el resto se aprobó sin comentarios. Para el caso de los 12 trámites de AEC que se presentaron en el 2001 y se aprobaron en el 2002, en todos los casos se requirió información adicional, al menos una vez, siendo hasta de dos veces en un caso. Un salto cualitativo en la evaluación de la documentación presentada para estos trámites; se observa en el año 2002, donde puede apreciarse una considerable disminución en las solicitudes de completamiento de documentación, de 7 trámites de AEC solicitados y aprobados en dicho año a solo dos se les solicitó información adicional, en el resto (5) no fue necesaria información adicional, para el caso de las MOD AEC se aprobaron 4 y de ellas tres sin solicitud de completamiento de documentación. Los resultados obtenidos en el análisis anterior permiten afirmar que una disminución en las solicitudes de información adicional conlleva a un menor tiempo en la aprobación de los trámites de AEC y MOD AEC, donde puede apreciarse como para las solicitudes de AEC de los trámites que entraron y se aprobaron en el año 2001, el tiempo promedio de evaluación fue de 6 meses y para las modificaciones de AEC fue 2,7 meses, esto sobrepasa el tiempo que se establece para la evaluación de estos trámites que es de 2 meses. En el caso de los trámites que se solicitaron en el 2001 y fueron aprobados en el 2002 se puede apreciar una pequeña disminución de los tiempos promedio de evaluación.

En relación a las solicitudes recibidas y aprobadas en el primer semestre del año en curso se presenta una notable disminución de los tiempos promedio, como puede observarse el tiempo de demora en la aprobación de estas solicitudes se encuentra dentro de los tiempos establecidos para estos trámites (1,5 y 1,8 meses respectivamente).

3. Valoración de las principales deficiencias detectadas en el proceso de evaluación clínica integral y la evaluación de recepción. La revisión de las evaluaciones realizadas a la documentación presentada en los 189 trámites aprobados (AEC, MOD. AEC) incluyó un análisis exhaustivo de diferentes fuentes. La agrupación y clasificación de los errores detectados en las evaluaciones, resultó compleja, teniendo en consideración que las deficiencias metodológicas, en el diseño de un protocolo traen aparejado generalmente otros problemas técnicos, logísticos y/o administrativos; por esta razón la frecuencia de aparición de los errores, oscila con alguna uniformidad entre los valores de 7,2 a 18,6% en los grupos clasificados. La distribución de las 332 deficiencias detectadas, incide similarmente en los estudios de fase I y II en el 37, 3% respectivamente de las evaluaciones realizadas. Una mención independiente por la relevancia y significación que tiene una inadecuada justificación científica que avale la realización de los estudios (7,2%) e inclusive la presencia de graves deficiencias que impidan evaluar el protocolo, (8,4%), se presentaron con mayor frecuencia en los estudios de fase I y II. Otro de los problemas serios que se ha presentado en casi la quinta parte de los ensayos clínicos evaluados es la presentación de la Información química farmacéutica y biológica deficiente, lo que es mas frecuente en las fases I y II con un 24,2 y 15,3 % respectivamente. Después de analizar los datos recogidos podemos determinar que el 45,7 % de las deficiencias encontradas durante el proceso de evaluación integral pudieron haber sido detectadas en la evaluación de recepción, entre estas se destacan deficiencias el información químico-farmacéutica y biológica (17,8%), en el Certificado y Dictamen del CEIC/CER (12,3%), en el Protocolo que invalidan su evaluación y originan rechazo o cancelación del trámite (8,4%) y ausencia de justificación científica para la realización del estudio (7,2%). Luego de realizar el análisis de las principales deficiencias detectadas en los trámites de referencia entendemos que muchos de ellos pudieron ser detectados en la evaluación de recepción y por consiguiente ser rechazados antes de llegar a una evaluación integral por parte de las Subdirecciones, esto traería consigo una disminución en las solicitudes de completamiento de información y una consiguiente disminución de tiempo de evaluación, lo que facilitaría los trámites para un posterior Registro y con ello la posibilidad de poner en el mercado especialidades farmacéuticas que garanticen calidad, seguridad y eficacia.

CONCLUSIONES: Se caracterizaron los trámites según tipo de productos, la mayoría correspondió a biológicos; en relación a las categorías de los productos el número mayor se encontró en las categorías A y C. Se clasificó también conforme a las fases por las que transitan los ensayos clínicos evaluados. Se determinó el número de veces que se solicitó información adicional para los trámites aprobados en el período 2001- 2002 donde se constató un elevado número de solicitudes en el año 2001 y una disminución en las solicitudes de información adicional en el primer semestre del 2002, y la repercusión de esta mejoría en la disminución de los tiempos de evaluación. Se identificaron las principales deficiencias detectadas en el proceso de evaluación integral clínica, y se comprobó que un porcentaje considerable (45,7 %) pudieron ser detectadas en la evaluación de recepción de los trámites, lo que representa un elemento importante para el perfeccionamiento del Sistema de Evaluación de Recepción en la Institución.

BIBLIOGRAFIA:

1. Dra. Santa Deybis Orta Hernández. Evaluación Clínica-Farmacológica. Caracterización e impacto regulador en los ensayos clínicos y registro de medicamentos. Año 2001. Tesis para optar por el grado de Master en Farmacología Experimental
2. Dra. Santa Deybis Orta Hernández. Msc. Celeste Sánchez González, Lic. Rodrigo Pérez Masippe, Lic. Rafael Sánchez. Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. Regulación No 21/2000.
3. Resolución Ministerial No. 165/2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. CECMED. MINSAP. Año 2000.
4. ICH. Structure and Content of Clinical Study Reports. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process. 1996
5. European Commission. Presentation and Content of the Application Dossier. Volume 2B: The Notice to Applicants. The Rules Governing Medicinal Products in European Union. 1997
6. EMEA. A guideline on Summary of Product Characteristics. Notice to Applicants. European Commission. 1999

Perfeccionamiento de la evaluación de recepción para las solicitudes de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos

Autores: Lic. Juliette Escoto López, Dra. Santa Deybis Orta Hernández, Lic. Yasmiany Pérez Gómez, Lic. Dayanira Ortega Larrea.

Institución: CECMED. Centro para el Control Estatal de la Calidad de Los Medicamentos.

Resumen: El desarrollo vertiginoso de la Industria Biofarmacéutica ha implicado un incremento en la realización de Ensayos Clínicos y por tanto el Perfeccionamiento del Sistema Regulatorio. Para ello se ha conformado en el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), una estructura técnico-administrativa en la que fueron aplicadas nuevas estrategias desde la etapa de recepción de la documentación, con el objetivo de evaluar el nivel de completamiento de la información que se presenta para la Solicitud de Autorización o Modificación de Ensayos Clínicos (AEC) y su repercusión en la agilidad con que se concluye el trámite. Se implementó la autoevaluación de la documentación por los Promotores (con formularios específicos), previo a la solicitud del AEC. Se comprobó la elevación del nivel de completamiento de la información, su influencia en el proceso de evaluación integral y la rapidez de la conclusión de los trámites.

Introducción: En el proceso de investigación y desarrollo de un medicamento se identifican fundamentalmente 3 etapas, la primera relacionada con la caracterización de la calidad farmacéutica, la segunda con la seguridad mediante los estudios farmacológicos y toxicológicos en animales, la tercera que incluye los estudios de seguridad y eficacia en seres humanos.

Para lograr el Perfeccionamiento de su Sistema Regulatorio el CECMED ha aplicado nuevas estrategias, métodos, procedimientos y rutinas de trabajo, que comienzan desde la etapa de evaluación de recepción de la documentación que se presenta para las de solicitudes de trámites de Ensayos Clínicos, en el Departamento de Secretaría, Archivo y Estadísticas, una de ellas es la introducción de Formularios para la solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos.

Objetivos: Evaluar el nivel de completamiento de la información que se presenta para la Solicitud de Autorización o Modificación de Ensayos Clínicos (AEC y MOD) y su repercusión en la agilidad con que se concluye el trámite, luego de la aplicación de nuevos formularios para la solicitud de estos trámites. Para esto se propuso: Diseñar los formularios para las solicitudes de AEC y Modificación de AEC; Comparar el comportamiento de los tiempos reales utilizados para la evaluación integral de la información (Químico-Farmacéutico-Biológica, Preclínica y Clínica), presentada para los trámites de ensayos clínicos y el número de veces que se presenta el mismo trámite (por completamiento de documentación) en el año 2001 y el primer semestre del año 2002, luego de la aplicación del los formularios; Investigar acerca del funcionamiento y ventajas que reporta el uso del Formulario para las Solicitudes de AEC y Modificación de AEC.

Materiales y Métodos: Se concibió en 3 etapas, la primera : Revisión bibliográfica de criterios internacionales referente a la documentación relacionada con las Solicitud de AEC y MOD, y los Requisitos para la Solicitud de AEC y MOD y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), para conocer el alcance y base legal existente. Se revisaron las Listas de Chequeo anteriormente empleadas para la evaluación de recepción de los trámites de Ensayos Clínicos y los dictámenes, cartas y otros documentos emitidos en la evaluación del año 2001 y primer semestre del año 2002 para detectar insuficiencias en la documentación a presentar en las diferentes partes del expediente (información administrativa, químico-farmacéutica y biológica, preclínica y clínica), en dependencia de si el producto está registrado o si anteriormente se había presentado al CECMED solicitudes de Ensayos Clínicos en fases anteriores. La segunda: Recopilación de información y datos estadísticos sobre: número de veces que se evalúa el mismo trámite, dado por la necesidad de solicitar al promotor información adicional para el completamiento de la documentación (CD) y se calculó el tiempo promedio de evaluación de estos trámites para el año 2001 y 1er semestre del año 2002. La tercera etapa: Se implementa y evalúa el funcionamiento de los formularios, aquí se diseñaron los Formularios para las Solicitudes de AEC y Modificación de Ensayos Clínicos, incluyendo la experiencia anterior con las listas de chequeo y la de los evaluadores que trabajaron con esta temática. Se circularon y comentaron por los Especialistas de diferentes Instituciones

(CIGB, CIM, Finlay, BIOCEN, CPN, CENCEC), se implementaron los Formularios con los Centros Promotores vinculados a la actividad de ensayos clínicos. Se realizó un análisis detallado, de las fechas de comienzo y conclusión de estos trámites para conocer el tiempo que transcurre en la evaluación clínica integral de los diferentes trámites hasta la autorización de los mismos, antes y después de la implantación de los formularios. Toda la información recogida fue procesada y tabulada para su mejor comprensión.

Resultados y Discusión: En el primer semestre de este año se diseñaron e implementaron los Formularios para las Solicitudes de AEC y MOD que se entregan a los solicitantes de los diferentes trámites de ensayos clínicos, para garantizar la calidad y un nivel elevado de completamiento en la documentación que se presenta al CECMED. En ellos se recoge información sobre aspectos fundamentales de los Requisitos de Solicitud de AEC y MOD y procedimientos administrativos aplicados. La entrega a los promotores se realiza antes de presentar al CECMED la solicitud de trámite, con el fin de garantizar que se efectúe la autoevaluación de la documentación y el contenido de la información a presentar por los solicitantes; de esta forma no solo se eleva el nivel de completamiento en la documentación requerida, sino que se contribuye a elevar el grado de conocimiento y manejo que debe poseer el promotor sobre la información necesaria para estas solicitudes.

De manera general ambos formularios constan de una primera parte donde se deben reflejar datos generales del producto, del ensayo y del centro productor con el objetivo de propiciar una visión general al evaluador sobre las características del estudio, el producto y el promotor, aspectos fundamentales antes de iniciar la evaluación de recepción de cualquier ensayo.

En el caso del formulario de Solicitudes de AEC consta de una segunda parte donde se dan a conocer los documentos que deben acompañar al expediente y las partes de consta el mismo; estas son desglosadas posteriormente en los requisitos que se deben cumplir para cada una de ellas, teniendo en cuenta la fase del ensayo. Su formato está concebido en forma de una tabla en la que se dispone de una columna para que el solicitante declare la existencia de la información referida, y en una segunda columna, se realiza el chequeo de la misma por parte del evaluador. Existe una tercera columna donde el solicitante especifica la ubicación de la información solicitada, dentro del expediente y una última para las observaciones al respecto.

Con respecto al Formulario para las Solicitudes de MOD, la segunda parte contiene información de la documentación a presentar para este trámite según los requisitos vigentes y conforme el tipo de modificación que se pretende. Su formato y requerimientos para su llenado son similares al de la Solicitud de Autorización. El manejo y llenado correcto de estos Formularios, traerá consigo a mediano plazo, el cumplimiento sistemático de las Buenas Prácticas Clínicas y las responsabilidades de las partes (CEIC/CER, Promotores, Investigadores, Monitores, Instituciones) así como un elevado nivel de conocimiento acerca de la temática en el contexto.

En la Tabla No. 1 se muestran los Ensayos Clínicos solicitados y evaluados, según tipo de trámite, en el año 2001 y el primer semestre del año 2002. En el periodo estudiado fueron evaluados un total de 104 trámites, de los cuales 47, casi la mitad (45,2%), correspondieron a completamiento de documentación (CD), lo que es una cifra considerablemente alta, por la implicación que tiene en el desarrollo del producto. De estos CD, 44 corresponden al año 2001 y solo 3 se incluyen en el semestre evaluado del año 2002. Es significativo que en el 2do semestre del año 2001 se evaluaron 61 trámites y 32 de ellos son CD, lo que implica que todas las solicitudes de AEC y MOD (29), requirieron de información adicional.

Tabla No.1

Ensayos Clínicos solicitados y evaluados, según tipo de trámites. (2001 - 1er Semestre 2002)

Trámite	Años			Total	
	2001 (1er semestre)	2001 (2do semestre)	2002 (1er semestre)	No.	%
AEC	11	24	8	43	41,3
MOD	4	5	5	14	13,5
CD	12	32	3	47	45,2
Total	27	61	16	104	100

En el primer semestre del 2002 los resultados se comportaron de forma diferente, puesto que de 16 trámites evaluados solamente 3 corresponden a CD. Esta disminución ocurrió después de la implantación de los formularios, lo que demuestra que su aplicación ha servido para elevar el nivel de completamiento y la calidad de la documentación presentada para estos trámites.

Al desglosar los trámites de CD, según el número de veces que se solicitó la información adicional, antes de su conclusión, en el primer semestre del año 2001 todas las solicitudes de AEC (11) necesitaron de información adicional en una primera vuelta, de las cuales una se evaluó por segunda vez. En el segundo semestre del mismo año los resultados fueron más críticos puesto que todos los AEC (24) necesitaron de información adicional para ser evaluados de nuevo y en este caso 3 de ellos fueron evaluados por segunda vez. Con respecto a la distribución de los completamientos de documentación evaluados según tipo de trámite 2001 y 1er Semestre 2002 de 29 trámites evaluados, en el 2do semestre del 2001, en 27 de ellos se necesitó de información adicional en una primera vuelta, de los cuales 5 se solicitó en segunda vuelta la necesidad de CD, lo que hace un total de 32 CD, por lo que podemos afirmar que para ese semestre el número de CD evaluados fue mayor que el resto de los trámites. En el 1er semestre del año 2002 los resultados se comportaron de forma diferente, ya que de un total de 13 solicitudes solamente en 3 casos se necesitó de información adicional en una primera vuelta y en ninguno de los casos fue necesario un segundo CD. Estos resultados confirman las ventajas y positividad del uso y la implantación de los Formularios .

El elevado número de vueltas que da el trámite con cada CD correspondiente a la solicitud de información adicional, conspira negativamente con el tiempo que demora el Ensayo Clínico en obtener la Autorización para su inicio o para la modificación; esto queda claro al calcular los tiempos promedio. En el 1er semestre del año 2001 para las solicitudes de AEC el tiempo promedio de evaluación fue 6 meses y para las modificaciones de EC fue 2,7 meses, los que distan grandemente del tiempo establecido para la evaluación de estos trámites (2 meses). En el segundo semestre de ese mismo año se evidencia una ligera disminución de los tiempos promedio de evaluación y en el 1er semestre del año 2002 tenemos una marcada disminución de los tiempos promedio, llegando a ser 1,5 meses para las solicitudes de AEC y 1,8 meses para las modificaciones de AEC, los que se encuentran dentro de los tiempos de evaluación establecidos para esos trámites (2 meses).

Teniendo en cuenta todo lo anterior se puede comprobar que la implantación de los formularios para las solicitudes de AEC y modificación de AEC ha influido positivamente en el nivel de completamiento de la documentación presentada para las mismas evidenciándose mediante la disminución del número de vueltas que circula el trámite, donde la mayoría de los casos para el año 2002 no se requirió de solicitud de información adicional, por lo que se logró agilizar su culminación, disminuyendo significativamente los tiempos de evaluación de los mismos.

Por otra parte el diseño e implementación de Formularios para la Solicitud de AEC y MOD permite a los productores e investigadores, elaborar la documentación para los diferentes trámites de Ensayos Clínicos con el mayor grado de completamiento y conforme lo establecido en el Sistema Regulator y normativo vigente, hecho que repercute favorablemente en la calidad de la información presentada, la rapidez que se puede lograr en la evaluación de recepción, el nivel de profundidad y complejidad en la evaluación clínica integral y la agilidad que adquiere el proceso de evaluación.

Bibliografía:

1. Dra. Santa Deybis Orta Hernández. Evaluación Clínica-Farmacológica. Caracterización e impacto regulator en los ensayos clínicos y registro de medicamentos. Año 2001. Tesis para optar por el grado de Master en Farmacología Experimental
2. Dra. Santa Deybis Orta Hernández. Msc. Celeste Sánchez González, Lic. Rodrigo Pérez Masippe, Lic. Rafael Sánchez. Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. Regulación No 21/2000.

Programa Nacional de Auditorías a Ensayos Clínicos

AUTORES: Dra. Santa Deybis Orta Hernández.

Lic. Grethel Ortega Larrea.

INSTITUCIÓN: CECMED. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

RESUMEN.- Por la importancia, complejidad, magnitud y experiencia con que cuenta la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) Cubana en lo que respecta a la evaluación y autorización de ensayos clínicos de medicamentos y en particular de productos biológicos y biotecnológicos, para garantizar la protección, seguridad, derechos y beneficios, a los seres humanos (voluntarios sanos y pacientes) que se involucran en la investigación clínica, así como, un diseño, conducción y análisis acorde a principios científicos, se identifica como una necesidad la sistematización de los controles de calidad a dichos estudios durante su estrategia de desarrollo clínico, con el fin de conocer acerca del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), en los mismos, mediante la elaboración del Programa Nacional de Auditorías a Ensayos Clínicos. Se caracterizó la evaluación cuali-cuantitativa de los estudios clínicos evaluados en el CECMED, entre 1995 y 2002, se identificaron las principales deficiencias detectadas durante la evaluación, se elaboró el Programa de Auditorías y se implementó, describiendo los resultados obtenidos en este proceso.

INTRODUCCIÓN: La Autorización de Ensayos Clínicos (AEC) en sus diferentes fases (I, II, III) se inicia en 1991 y la de BPC en 1992, para que la información clínica generada tenga calidad e imparcialidad y los resultados obtenidos sean confiables, comparables, aceptados y creíbles a los niveles más exigentes. El trabajo de esta etapa incluye el desarrollo de bases técnicas y metodológicas que regulan las exigencias y requisitos a cumplimentar por la documentación clínica que se presenta para la solicitud de AEC, así como la elaboración de procedimientos para la evaluación científico - técnica de la información clínica presentada; teniendo en consideración la revisión periódica y actualización de los documentos emitidos, acorde con el desarrollo las ARM que rigen esta actividad en el ámbito internacional (OMS, FDA, UE, ICH, Nórdicos, Canadá, España, Inglaterra, entre otros). Con la experiencia acumulada en la ARM nacional en el desarrollo y control de esta actividad, se aprueba la Regulación No. 21 del 2000 "Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos", donde se establecen requerimientos administrativos, científico - técnicos y metodológicos para la realización de ensayos clínicos, así como, la potestad del CECMED para la realización de auditorías a los ensayos clínicos en cualquiera de sus etapas (planificación, ejecución y finalizado).

OBJETIVOS: Elaborar el Programa Nacional para la realización de Auditorías por la ARM cubana a los Ensayos Clínicos en cualquiera de sus etapas de ejecución, según las características del producto (Biológico, Medicamento o Producto Natural) en investigación, la fase de desarrollo del producto y su estado legal de aprobación (Autorización, Modificación, Rechazo). Para esto se propuso: Caracterizar cuali y cuantitativamente la actividad de evaluación de Ensayos Clínicos, por trámite, tipo de producto en investigación y su clasificación farmacológica en el período que comprende desde 1995 – 2001; Describir las principales deficiencias detectadas en el proceso de evaluación de la Solicitud de Autorización o Modificación de Ensayos Clínicos; Estructurar desde el punto de vista metodológico y cronológico un programa para la realización de Auditorías a los Ensayos Clínicos y dar a conocer los resultados de la implementación del Programa Nacional de Auditorías a Ensayos Clínicos en el período 2001-2002.

MATERIALES Y METODOS : 1.- Revisión bibliográfica, en la que se revisaron normativas, guías y regulaciones sobre relacionadas con los Ensayos Clínicos, las BPC y las auditorías 2.- Análisis cuantitativo de las evaluaciones a solicitudes de trámites de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos desde 1995 al 1er semestre del 2002, según diferentes variables

3.- Análisis cualitativo de las evaluaciones y auditorías realizadas, con el propósito de describir las principales deficiencias encontradas en las mismas. 4.- Conformar una estructura y formato coherente del documento, clasificándolas por el conjunto de aspectos a evaluar, el periodo de aviso y la etapa de ejecución del ensayo; 5.- Atendiendo a las principales deficiencias detectadas en los estudios evaluados, se proponen las pautas para la implementación del programa. 6.- Con los datos actualizados que recoge la información sobre las AEC y Modificaciones se evalúa el Programa Nacional de Auditorías a los Ensayos Clínicos a partir del 2do Semestre del 2001.

RESULTADOS Y DISCUSION: I.- EVALUACION CUALI-CUANTITATIVA DE LAS AEC y MODIFICACIONES

La Tabla No. 1 muestra cuantitativamente el trabajo durante la etapa, se destaca el incremento en el tiempo de las solicitudes evaluadas, las que se han duplicado en el periodo y el de evaluaciones en que se solicitó completamiento de documentación, que fue de 179, permanece elevado en todos los casos, con la excepción del 1er semestre del 2002 (3), lo que confirma que la mayoría de las AEC, requieren de información adicional, para poder ser Autorizados. Esto obliga a pensar en la problemática existente, ante la adecuada confección de la documentación que se presenta para la solicitud de Autorización o Modificación de Ensayos Clínicos, y constituye una clara evidencia de que existen deficiencias en la aplicación de las BPC en la etapa de planificación del ensayo y en el conocimiento de los requisitos reguladores vigentes.

TABLA No. 1

TRAMITES DE AUTORIZACION Y MODIFICACION DE ENSAYOS CLINICOS EVALUADOS. 1995 - 2002

AÑOS	TRAMITES							
	AEC		MOD AEC		CD		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1995	14	9.5	1	2.0	7	3.9	22	5.8
1996	17	11.6	4	4.2	15	8.3	36	9.6
1997	20	13.6	5	10.2	20	11.1	45	12.0
1998	20	13.6	13	26.5	27	15.0	60	16.0
1999	16	10.8	7	14.2	30	16.8	53	14.1
2000	22	14.9	8	16.3	33	18.4	63	16.8
2001	21	14.3	8	16.3	44	24.5	73	19.5
2002*	17	11.5	3	6.1	3	1.6	23	6.1
TOTAL	147	39.2	49	13.0	179	47.8	375	100

Leyenda: AEC: Autorización de Inicio de Ensayo Clínico CD: Completamiento de Documentación
 MOD AEC: Modificación de Ensayos Clínicos Autorizados * Incluye hasta Mayo del 2002

La Tabla No. 2 muestra los productos en investigación, según su tipo y resulta evidente que el volumen de productos biológicos es elevado (77.1%), esta cifra lleva implícito la complejidad y novedad de los mismos, que se encuentran en la actualidad en desarrollo. Por lo tanto obliga a trabajar en la preparación y entrenamiento para garantizar profesionales capacitados, la organización y realización de actividades científico - técnicas para divulgación, promoción y extensión de la

TABLA No. 2

AUTORIZACION Y MODIFICACION DE ENSAYOS CLINICOS EVALUADOS SEGUN TIPO DE PRODUCTOS. CECMED. 1995 - 2002

TIPO DE PRODUCTO	TRAMITES							
	AEC		MOD AEC		CD AEC		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
BIOLOGICOS	109	74.1	42	85.7	138	77.1	289	77.1
MEDICAMENTOS	26	17.7	4	8.1	33	18.4	63	16.8
PRODUCTOS NATURALES	12	8.2	3	6.2	8	4.5	23	6.1
TOTAL	147	39.2	49	13.0	179	47.8	375	100

Leyenda: AEC: Autorización de Inicio de Ensayo Clínico CD: Completamiento de Documentación
 MOD AEC: Modificación de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos

política de calidad en la Investigación Clínica y la presentación y publicación de resultados de estudios clínicos en el ámbito Nacional e Internacional, para que los Centros Productores e Instituciones desarrollen y evalúen los productos, inclusive los más novedosos (Anticuerpos Monoclonales, Vacunas contra Haemophilus Influenzae, Leptospira, Cólera y SIDA, vacunas terapéuticas, vacunas combinadas, entre otras) con el rigor científico requerido y brindar la experiencia para apoyar la actividad de investigación clínica en el país.

II.- PRINCIPALES DEFICIENCIAS EN EL PROCESO DE EVALUACION CLINICA.

El proceso de evaluación clínica de AEC y Modificaciones tiene 2 vertientes, la primera alcanza solo a la etapa de planificación del ensayo y lleva implícito la revisión y análisis de la documentación relacionada con el estudio propuesto y la segunda es la que corresponde a la realización de Auditorías, en la que se comprueba acerca de la adherencia al protocolo, el cumplimiento de las BPC y de los requisitos reguladores vigentes. Se describen las principales deficiencias detectadas en estos procesos, durante la evaluación de ensayos clínicos: Ausencia del dictamen del Comité de Ética y Revisión (CER); Información química farmacéutica y biológica deficiente; Ausencia de justificación científica para la realización del estudio; Problemas metodológicos con el diseño del estudio; Deficiencias en los aspectos logísticos; Falta de justificación de la dosis;. Protocolo incompatible con la fase de estudio y Graves deficiencias en el protocolo que invalidan su evaluación. En el caso de la Auditorías: Ritmo de inclusión muy lento; Violaciones del protocolo; Incumplimiento de las Responsabilidades de las partes; Mal llenado de Cuadernos de Recogida de Datos (CRD). No concordancia con el dato primario (Historia Clínica); Documentación y Registros incompletos, ausentes o mal llenados; Aplicación no adecuada de criterios de selección, con la pérdida de pacientes potencialmente incluíbles; Falta de Comunicación entre las partes; Falta de preparación en el Personal (Profesional, Técnicos y Servicios) involucrados en la ejecución de un estudio; Pérdida de Pacientes en el Seguimiento; Deficiente, incompleta o demorada la realización del procesamiento estadístico.

III.- PROPUESTA DEL CONTENIDO DEL PROGRAMA NACIONAL DE AUDITORIAS

Conocido el status de los Ensayos Clínicos Autorizados y Modificados en el período e identificadas las principales deficiencias en los mismos se describe la propuesta del Programa Nacional de Auditorias, según el plazo de validez de la Autorización de Ensayo Clínico emitida, las características del producto en investigación, la etapa de ejecución y fase del estudio, así como su clasificación, la metódica y cronología de las mismas, con el formato de: Fundamentación, Definiciones, Generalidades, Condiciones para la realización de la auditoria, Programación de las Auditorias, Pautas para Implementación del Programa.

IV.- PROPUESTA DE PAUTAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA

- Incremento de personal en la actividad de Evaluación Clínica en la Subdirección de Biológicos.
- Realizar un trabajo conjunto para el fortalecimiento de las BPC, con los Promotores, Investigadores y Centros Coordinadores de Ensayos Clínicos.
- Divulgación del Programa de Auditorias.
- Incorporar la realización de Auditorias a Ensayos Clínicos de manera progresiva y escalonada, con un orden de prioridad, según grupos terapéuticos identificados que puedan dar respuesta a los problemas de salud con mayor significación en el cuadro de morbimortalidad del país. Debe comenzar por Antineoplásicos, Antinfeciosos y Dermatológicos.

BIBLIOGRAFÍA:

- Guidelines on the Efficacy of medicinal products for human used issue by CPMP/efficacy working party. 1995/1996. Ed. Ergon S.A. ISBN 84 86 754 92 5. Madrid. 1996.
- Regulación No. 21/2000 “Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos”. CECMED. 2000.
- Regulación No. 20/2000 “Buenas Prácticas Clínicas en Cuba”. CECMED.2000.

Propiedad Industrial y Patentes: Conceptos básicos para la Industria Farmacéutica del Futuro

Autor: Lic. María Isabel Reyes Tur
Tipo de Actividad: Tema Libre
Institución: Laboratorios Liorad
Correo electrónico: arturo@liorad.sld.cu

En el presente trabajo investigativo del tipo descriptivo, se ofreció una breve panorámica de los conceptos de PROPIEDAD INDUSTRIAL Y PATENTES, con el objetivo de dar a conocer a todo el personal de los Laboratorios LIORAD, los pasos a seguir antes de la INVESTIGACIÓN- DESARROLLO Y COMERCIALIZACIÓN de cualquier producto, así como las implicaciones que trae el desconocimiento de estas temáticas para una empresa que desee exportar sus producciones. Se describió una estrategia a seguir que con su aplicación se darían pasos muy positivos, los cuales inciden directamente en el logro de resultados de mayor impacto económico y se recomendó a todos los Centros de Investigación – Producción, la puesta en práctica de estos conceptos.

Caracterización de los Ensayos Clínicos de Productos Biológicos obtenidos de componentes de la sangre y tejidos (humano o animal).

Autores: Lic. Yasmiany Pérez Gómez, Dra. Santa Deybis Orta Hernández, Lic. Juliette Escoto López, Lic. María del Pilar Álvarez Castelló

Institución: Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

Resumen: Los Productos Biológicos obtenidos a partir de los componentes de la sangre y tejidos de origen humano o animal tienen relevante aplicación en la terapéutica clínica, pero pueden presentar riesgos inherentes a su origen debido a la posibilidad de transmisión de enfermedades virales u otras, por lo que cada día son mayores las exigencias reguladoras para el fortalecimiento de su evaluación. El CECMED, como Autoridad Reguladora, evalúa su calidad, seguridad y eficacia previa a la comercialización. La importancia y novedad del tema, motivaron la realización de este trabajo, para valorar el comportamiento de la evaluación clínica de estos productos en el período 1995- 2001. Se caracterizó la actividad de los ensayos clínicos y su aplicación al Registro y la necesidad de incluir elementos específicos en los Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos (Requisitos de AEC); así como, perfeccionar la documentación evaluada para la solicitud de los diferentes trámites para minimizar los posibles riesgos. Se concluyó que la evaluación clínica de estos medicamentos, para obtención del Registro Sanitario, no tuvo un comportamiento uniforme y se identificaron elementos específicos fundamentales para incorporar a los Requisitos de AEC, con el fin de lograr el perfeccionamiento de la documentación que se presenta en la solicitud de los diferentes trámites.

Introducción: La evolución ascendente en el trabajo del CECMED, lleva implícito un desarrollo armónico en las actividades de evaluación y registro de medicamentos. Constituye una de sus tareas fundamentales, la evaluación integral de la información contenida en la documentación que se presenta para una solicitud de trámite para el Registro Sanitario o Autorización de Ensayos Clínicos, con un elevado nivel científico técnico, acorde con las normativas internacionales más exigentes y dentro de la concepción más actual del Registro de Medicamentos. La comercialización creciente de los derivados plasmáticos hace que las medidas para garantizar su seguridad y minimizar sus riesgos constituyan un reto para las Autoridades Sanitarias de todos los países, por lo que cada día son mayores las exigencias reguladoras relacionadas con estos productos. La importancia y novedad de la temática, en la Institución, obligan a conocer acerca del comportamiento de la evaluación clínica de los productos biológicos obtenidos a partir de componentes de la sangre y tejidos de origen humano o animal, mediante los siguientes **Objetivos:** Caracterizar los estudios clínicos realizados en el período de acuerdo con las variables afines y su implicación en el otorgamiento del Registro e identificar las particularidades de los requisitos químicos-farmacéuticos-biológicos y clínicos para la presentación de Solicitudes de Autorización de Ensayos Clínicos (AEC) de productos biológicos obtenidos a partir de componentes de la sangre y tejidos de origen humano o animal.

Materiales y Métodos: Revisión bibliográfica del ámbito regulador y normativo del tema en cuestión. Revisión y análisis retrospectivo de la información generada en el proceso de evaluación químico- farmacéutica- biológica y clínica, de los diferentes trámites (Registro y AEC), durante el período que comprende Junio/95-Noviembre/01. Se identificó el número de productos registrados que presentaron ensayos clínicos realizados y el número de productos que presentaron Solicitud de AEC, el tipo de producto por su origen y el uso terapéutico en que fue ensayado. Además se verificó la aplicación de estos ensayos para la obtención de Registro Sanitario. Revisión de los dictámenes realizados para la Autorización de Ensayos Clínicos y de Registro Sanitario en el período estudiado.

Resultados y Discusión: La Tabla No. 1 muestra la distribución de los ensayos clínicos autorizados según tipo de producto, teniendo en cuenta su origen, el número de ensayos realizados, la fase en que se llevaron a cabo los mismos y su aplicación para el

otorgamiento del Registro Sanitario. En el período estudiado se realizó un total de 12 ensayos clínicos, 8 de ellos en la fase II, estudiando dosis y efecto terapéutico de las nuevas indicaciones, y en 7 casos, tuvieron aplicación al Registro.

Tabla No.1

Ensayos Clínicos autorizados según tipo de producto, fase y aplicación al Registro Sanitario.

Tipo de producto	No. de ensayos realizados	Fase		Aplicación al Registro Sanitario	
		II	III	Sí	No
Derivado de la placenta humana	2	-	2	2	-
Sustancia relacionada derivada de leucocitos humanos	1	1	-	-	1
Derivado de sangre animal	1	-	1	1	-
Inmunoglobulina humana	3	3	-	2	1
Tecnología de ADN recombinante	5	4	1	2	3
Total	12	8	4	7	5

En la Tabla No. 2 se describe el tipo de producto por su origen con la cantidad de registrada y los estudios clínicos en los cuales participaron los mismos. Además se identificó el producto según la clasificación anátomo- terapéutica- química (ATC), que está relacionada con el tipo de producto. Las Clasificaciones ATC, son: D11AX corresponde a otros preparados dermatológicos, JO5BX corresponde a otros agentes inmunoestimulantes, BO3AE corresponde a preparados antianémicos, con hierro en otras combinaciones, JO6BA corresponde a las inmunoglobulinas humanas normales, JO6BB corresponde a las inmunoglobulinas específicas, BO5AA corresponde a la sangre y productos relacionados.

Tabla No. 2

Caracterización de los Productos Biológicos obtenidos de componentes de la sangre y tejidos con Registro Sanitario en el CECMED

Tipo de Producto	ATC	Productos registrados	Estudios clínicos con aplicación al Registro
Derivado de la placenta humana	D11AX	3	3
sustancia relacionada derivada de leucocitos humanos	JO5BX	1	-
Derivado de sangre animal	BO3AE	1	1
Inmunoglobulina humana	JO6BA/JO6BB	7	-
Tecnología de ADN recombinante	BO5AA	5	2
Derivados del plasma	BO5AA	2	-
Total	-	19	6

De los 19 productos registrados la mayoría corresponden a las inmunoglobulinas humanas, las cuales presentaron estudios realizados que no eran aplicables al Registro Sanitario. Estos resultados están relacionados con el grado de novedad de los productos, ya que muchos de ellos se encontraban registrados desde el año 1970, con anterioridad al surgimiento del CECMED por lo que las exigencias para el Registro no eran las mismas, más cuando se trataban de productos ampliamente conocidos internacionalmente (Albúmina Humana, Inmunoglobulina Humana intramuscular y Anti D). En el caso de las inmunoglobulinas eran tratadas como medicamentos de categoría C, es por ello que no se les exigía la realización de ensayos clínicos o no se realizaban en la misma proporción y les fue otorgado el Registro presentando, dentro de la información clínica, resúmenes de estudios clínicos realizados. Al aprobarse los Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos, en el año 2000, se amplió la concepción del grado de novedad para los productos biológicos como un factor de importancia en el nivel de experimentación que debe realizarse y en la información que debe presentarse en la

documentación para la Solicitud de Inscripción en el Registro de Medicamentos. Actualmente, con el desarrollo de las nuevas tecnologías en el mundo todos los productos biológicos por su origen se consideran nuevos productos (categoría A), por lo que es necesario presentar una AEC, que su aprobación sirva para la aplicación al Registro Sanitario, posteriormente.

Al analizar los dictámenes de las evaluaciones realizadas a las solicitudes de AEC se detectó la necesidad de incluir elementos específicos que no se encuentran en las recomendaciones sobre las especificaciones y particularidades de la información biológica para los productos en investigación de origen biológicos o biotecnológicos (planteados en el Anexo 2 de los Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos). Como resultado de los estudios químico-farmacéutico-biológicos se verificó que no existe información referida a la trazabilidad del lote al material de partida que le dio origen y al riesgo viral que debe estar implícito en el protocolo antes de la administración en el hombre.

En la parte clínica, a presentar en los protocolos de Ensayos Clínicos, la información es insuficiente respecto a que preferentemente se deben escoger pacientes que no hayan recibido previamente tratamientos con este tipo de producto. No siempre esto es posible, por ejemplo con factores de coagulación, por lo que es importante obtener muestras para el control serológico pre-infusión y post-infusión, los cuales deben formar parte del sistema de vigilancia de la entidad productora, no se tiene en cuenta el chequeo posterior de los pacientes que reciben estos productos en un ensayo clínico donde es necesario un control de marcadores virales hasta un año después de la administración del medicamento, puesto que al cabo de este tiempo se puede detectar una seroconversión para el virus de la hepatitis B, C y VIH; no existe conocimiento de los productos sanguíneos que el paciente pudo haber recibido con anterioridad y el tiempo que estuvo recibiendo el mismo para detectar, en caso que haya seroconversión, si la misma es provocada por el producto anteriormente administrado o por el utilizado en el ensayo clínico; los pacientes en un ensayo clínico deben ser sometidos a tratamientos con un lote de producto independiente con el propósito de elevar la seguridad del paciente. En caso que sea imprescindible utilizar más de un lote, debe considerarse la toma de muestra de suero antes de la adición del mismo, que sirva para un control adicional.

Conclusiones: La evaluación clínica de estos productos biológicos con vistas al otorgamiento del Registro Sanitario no tuvo un comportamiento uniforme para todos los productos. Se identificaron los elementos fundamentales, tanto de los requisitos químicos-farmacéuticos- biológicos como de los aspectos clínicos, para la presentación de las Solicitudes de AEC de los productos biológicos obtenidos a partir de componentes de la sangre y tejidos de origen humano, con el propósito de lograr el perfeccionamiento de la documentación evaluada para la solicitud de los diferentes trámites. Los requisitos identificados para la información químico- farmacéutico- biológica son válidos para las Solicitudes de AEC de los productos biológicos de origen animal.

Bibliografía:

1. Orta H. S. Deybis. La evaluación clínica- farmacológica. Caracterización e impacto regulador en los ensayos clínicos y Registro de Medicamentos. Tesis para Optar por grado de Master en Farmacología. 2002.
2. Orta H. S. Deybis, Sánchez C. Pérez R. y Sánchez R.. Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. Regulación No. 21/2000.
3. Sánchez C. y col. Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. 2000.
4. Guidelines for ATC. Clasification. Nordic Council of Medicines, Norway. 2000.
5. OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 840, 1994. Normas para la toma, la preparación y el control de calidad de la sangre, los componentes sanguíneos y los derivados del plasma. (Normas para sustancias biológicas No. 27, versión revisada de 1992).
6. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Circular No. 7/97. Seguridad viral de medicamentos.