

## **GUÍA DE LA CALIDAD PARA EL REGISTRO DE VACUNAS TERAPÉUTICAS CONTRA EL CÁNCER**

### **Resumen / Abstract**

El registro de los productos biofarmacéuticos constituye una actividad muy compleja caracterizada por un largo tiempo que puede durar entre 15 y 20 años durante el cual se van acumulando las evidencias a través de estudios, ensayos y documentaciones que avalan lo transcurrido durante la I + D y debe responder a las diferentes exigencias regulatorias que pueden existir o existirán en la agencia, donde se desee registrar el medicamento. Es esta problemática que se aborda y como solución se plantea una guía de calidad para lograr el registro de vacunas terapéuticas contra el cáncer en cualquier mercado del mundo.

*The biopharmaceutical products approval is a very complex activity, characterized by large periods (15-20 years) necessary to recompiled evidences by means of studies, trials and documentation to support the R&D stage. This process should follow the regulations of the agency where the registration will take place. This problem is described, as well as quality guideline for the approval of cancer therapeutics vaccines in anyway country.*

### **Palabras clave / Key words**

Guía de calidad, registro de productos biofarmacéuticos, diagrama de flujo

*Quality guideline, biological license application (BLA), flow diagram*

## **INTRODUCCIÓN**

Una problemática muy compleja en la industria biofarmacéutica lo constituye el registro de los medicamentos. Se estima que el estudio completo de un fármaco alcanza un costo de 600 millones de euros y puede tardar para su registro y comercialización un tiempo entre 15 y 20 años.<sup>1</sup> La velocidad y eficiencia con la que este proceso es desarrollado tiene crucial influencia en el tiempo de aparición en el mercado con un fuerte impacto económico. Por ejemplo, Amgen, (compañía biofarmacéutica norteamericana líder a nivel internacional) obtuvo récord de ventas de 9 977 millones de dólares en el 2004, con un incremento con respecto al 2003 del 26,8 %, fundamentalmente a partir de su producto líder, que es justamente la eritropoyetina, producto líder del CIM,<sup>2</sup> lo que reafirma el interés que tienen las empresas de registrar sus medicamentos y entrar en el mercado.

Además, las pérdidas por demora en este proceso hasta el registro son sustanciales: un estimado indica que el retardo en el lanzamiento de un medicamento implica una pérdida en Estados Unidos (EUA) en los ingresos de un millón por día<sup>3</sup> y el costo estimado de un producto biofarmacéutico es 300 millones de dólares.<sup>4</sup> Otro análisis reporta que un estudio de ensayo clínico fase III, puede costar de 25 a 30 millones de euros si sobrepasa los cinco años.<sup>5</sup> Ello incluye el costo del ensayo clínico y las actividades asociadas con el desarrollo del proceso, escalado, validación, producción y caracterización de los materiales del ensayo clínico.<sup>6</sup> Otra literatura reporta que una firma farmacéutica invierte típicamente entre 10 y 12 años de desarrollo y millones de dólares para llevar a una molécula candidato a fármaco comercial. De cada mil candidatos, solo uno llegará al

**Mercedes Delgado Fernández**, Ingeniera Industrial, Doctora en Ciencias Técnicas, Profesora Auxiliar, Facultad de Ingeniería Industrial, Instituto Superior Politécnico José Antonio Echeverría, Cujae, Ciudad de La Habana, Cuba  
e-mail:mdelgado@ind.cujae.edu.cu

**Ariadna Cuevas Fiallo**, Licenciada en Ciencias Farmacéuticas, Máster en Calidad Total, Centro de Inmunología Molecular (CIM), Ciudad de La Habana, Cuba  
e-mail:ariadna@cim.sld.cu

Recibido: Mayo del 2007  
Aprobado: Julio del 2007

mercado, sin ser esto una garantía aún de convertirse en producto de altas ventas; pero cuando una empresa logra introducir al mercado a uno de estos fármacos, la ganancia es muy grande.<sup>7</sup> En este sector también los riesgos son elevados<sup>8</sup> a lo que se le suma la presencia de un entorno altamente regulado y el hecho de que solo el 20 % de las empresas son rentables.<sup>9</sup>

El objetivo final que tienen las empresas es colocar lo más rápido posible un nuevo fármaco en el mercado, y las autoridades sanitarias velar por la seguridad de los ciudadanos y por ello surge el necesario registro del medicamento ante una agencia regulatoria. El expediente de registro, que recopila todo lo que se sabe sobre dicho fármaco, es lo que evalúan las autoridades sanitarias según la idoneidad de la documentación técnica que se haya presentado, y a la luz de todas las directivas vigentes.<sup>10</sup> Se revisa la documentación: química, farmacéutica, y biológica, toxicológica y farmacológica y clínica. Este proceso no solo exige la comprobación de la eficacia y la seguridad del producto, sino que los datos aportados por la empresa solicitante deben apoyar la eficacia del producto en una determinada indicación y grupo de población. La variable elegida debe tener la relevancia clínica suficiente, los diseños de los estudios deben ser adecuados para las enfermedades analizadas y si se utiliza para los ensayos clínicos un comparador activo, este debe haber sido elegido correctamente en función de los estándares de la práctica clínica habitual. Así mismo, la dosis elegida y la pauta posológica propuesta deben ser adecuadas. Como puede verse, el expediente de registro suministra una información muy completa sobre todas las características del medicamento durante la investigación y desarrollo (I + D) del producto y de cómo se ha realizado la investigación hasta llegar a este conjunto de conocimientos.

En Cuba, a raíz del desarrollo de la industria médico-farmacéutica y biotecnológica y paralelamente a esta, se desarrolló la infraestructura regulatoria para asegurar la protección de la población como futura consumidora de los nuevos medicamentos producidos en el país. El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) se fundó en 1991 para garantizar la calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos. El mecanismo para la aprobación de un medicamento está descrito en resoluciones ministeriales y en el reglamento para el registro de medicamentos de uso humano.<sup>11</sup> El CECMED constantemente dicta nuevas regulaciones según las tendencias a nivel internacional, tal es el caso de la denominación para Registro Condicionado. Dicho registro se establece de manera excepcional, en los casos que resulte procedente, considerando el tipo de producto, la patología a la que está asociado, el grado de novedad, el balance riesgo-beneficio y/o las necesidades específicas tanto terapéuticas como de diagnóstico de la población. Proporciona alternativas que permiten agilizar la introducción en el mercado nacional de todos los productos que se encuentran a su alcance.<sup>12</sup>

Por otra parte, la aparición en el mundo de los biofármacos, incrementó la complejidad en los ensayos clínicos para demostrar la eficacia y la seguridad de los nuevos productos, lo que provocó un aumento del tiempo de ejecución de dichos estudios y del incremento de los costos hasta obtener el registro. Estos productos comenzaron a desarrollarse a principios de la década del 1980, pero la primera autorización de comercialización no fue

otorgada hasta finales de esa década. Tales derivados incluyen hormonas, productos de la sangre, citoquinas, anticuerpos monoclonales (AcM) y vacunas.<sup>13</sup> Respecto a las vacunas terapéuticas para uso en tratamientos convencionales oncológicos hasta el momento no se ha aprobado ninguna, aunque hay varias en diferentes fases de desarrollo y con resultados bien alentadores,<sup>14, 15</sup> pero ninguna con suficientes evidencias de seguridad y eficacia que presupongan una solicitud de registro definitivo en un plazo de tiempo relativamente corto.<sup>16</sup>

Esta compleja problemática es a la que se enfrenta un centro biofarmacéutico cubano que en la actualidad está desarrollando también vacunas terapéuticas contra el cáncer y en un futuro deberá registrar dichos medicamentos en Cuba y en distintas regiones del mundo. Garantizar la aceptabilidad de las vacunas cubanas en esas diferentes regiones es el reto que se tiene y al que se le da respuesta en este artículo con la propuesta de una guía de la calidad. Se presentan las etapas de la guía y las bases sobre las que se sustenta la misma, así como los requerimientos para su aplicación.

## **BASES Y REQUERIMIENTOS DE LA GUÍA DE CALIDAD PARA EL REGISTRO DE UN PRODUCTO BIOFARMACÉUTICO**

Las características como la seguridad, estabilidad y efectividad no pueden ser probadas en el producto final<sup>17</sup> y es en este sentido que se requiere manejar el concepto de calidad desde las etapas iniciales de la investigación, estableciéndose para ello sistemas de calidad y procedimientos adecuados,<sup>17</sup> en los que la aplicación de los conceptos de la gestión de la calidad desde el desarrollo del producto hasta la producción a nivel comercial es indispensable. En este sentido, se plantea una guía de calidad para el registro que desde el punto de vista regulatorio se establezca sobre la base del Documento Técnico Común (DTC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Las guías armonizadas reflejan, el nivel regulatorio actual que las principales empresas de medicamentos del mundo pueden y requieren alcanzar y las grandes agencias regulatorias demandan. En particular para los productos biotecnológicos, los estándares regulatorios se basan fundamentalmente en el estudio caso a caso.

En Cuba no existen experiencias previas de la aplicación del DTC para vacunas terapéuticas contra el cáncer, ni están definidas en rigor las fases por las que debe transitar un producto de este tipo en cuanto a tiempo, costos y probabilidad de éxito. En el resto del mundo si bien, es común el uso del formato establecido en el DTC para algunos productos en desarrollo, al no existir ninguna vacuna terapéutica contra el cáncer no existen recomendaciones en tal sentido. Estas son otras razones, por las que el diseño de una guía para la calidad del registro de este tipo de vacunas es una cuestión sumamente importante para el polo científico cubano. Además del uso del DTC, la guía para garantizar el registro de un medicamento biofarmacéutico en cualquier mercado tiene como requerimientos los siguientes:

- La realización del diagnóstico de la calidad para el registro, mediante el cual se detecten los principales problemas (que pue-

den variar en el tiempo) mediante el uso de tormenta de ideas, diagramas de afinidad, el diagrama causa-efecto, el análisis de la documentación, el diagrama Pareto, entre otros.

- El estudio de los resultados del análisis estratégico con una proyección estratégica de 10 años y una revisión anual.

- La aplicación de programas de calidad en las etapas de la I + D (investigación básica, preclínica, clínica y desarrollo de producto).

- La preparación del personal en los programas de calidad aplicables a la etapa de la I + D biofarmacéutica como bases para el cumplimiento de los requisitos regulatorios en esta etapa.

- El entrenamiento del personal en las técnicas de la ingeniería de la calidad para la realización del diagnóstico.

- La tendencia a estructuras organizativas más planas que viabilice la organización y funcionamiento de la guía de la calidad para el registro.

- El establecimiento de un equipo de proyecto y de un gerente para cada uno de los productos en desarrollo, que cuente con especialistas que representen todas las etapas por las que transita el mismo y que sean líderes científico-organizativos.

- El funcionamiento adecuado de los niveles de comunicación a través de los flujos de información existentes.

El diagnóstico realizado puso en evidencia los principales problemas que estaban incidiendo en el registro de los productos y los aspectos que debían estar contenidos en la guía de calidad para el registro del medicamento. La figura 1 muestra las respuestas que se obtuvieron de la encuesta sobre la aplicación de los principios de la gestión de la calidad en la I + D<sup>19</sup>, y en particular las que se refieren a la gestión de los procesos. Se aprecia que los aspectos sobre los que hay que hacer mayor énfasis son la desagregación de los procesos (pregunta 1) y las normativas para las transferencias tecnológicas (pregunta 8), que poseen los resultados más negativos, si se tiene en cuenta que 1 es la mejor valoración. Las preguntas correspondientes a la evaluación de la calidad reflejan una tendencia a valoraciones negativas con la media y la mediana superior a 3, lo que se aprecia en la figura 2.

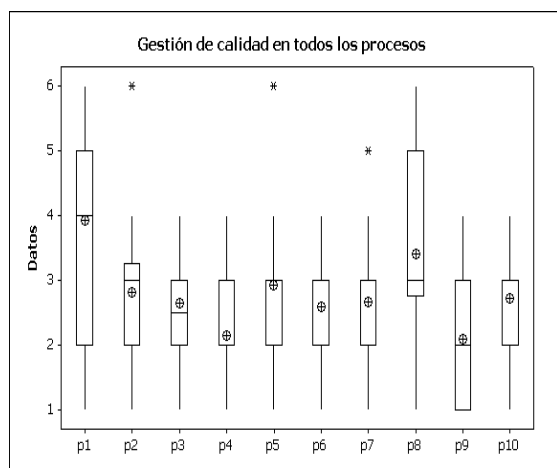


Fig. 1 Gestión de calidad en los procesos.

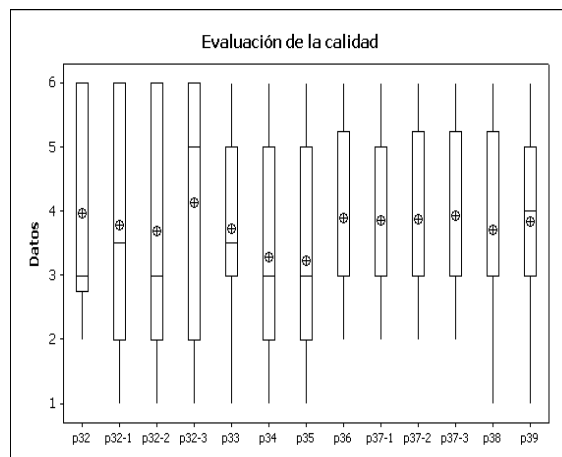


Fig. 2 Evaluación de la calidad en la I + D.

## ETAPAS DE LA GUÍA DE CALIDAD PARA EL REGISTRO DE UNA VACUNA TERAPÉUTICA CONTRA EL CÁNCER

Las etapas suplen las principales deficiencias presentadas en el diagnóstico de la calidad para el registro y tienen en cuenta los principios de la gestión de la calidad para una industria de este tipo y las tendencias actuales en el ámbito regulatorio y del registro a nivel internacional. Incluye el enfoque de procesos, el cumplimiento de las exigencias regulatorias de esta industria, destacándose las exigencias de la documentación, el papel decisivo de la alta dirección en el logro de la calidad, la definición de las responsabilidades, la importancia del recurso humano (altamente especializado en relación con el entrenamiento requerido) y la evaluación de los resultados en la entrega de la documentación para el registro (esencialmente basado en informes técnicos y publicaciones). Una regularidad que se ha tenido en cuenta para el diseño de la guía de calidad, lo constituye la importancia que tienen los estudios preclínicos para el registro, los que deben garantizar, la seguridad del producto para sustentar el desarrollo clínico y la autorización para la comercialización de productos farmacéuticos.

### Etapas 1. Estrategia de desarrollo de registro de los productos

Esta etapa es parte de la planificación de las actividades a llevar a cabo para la obtención del registro de los productos y se realiza a través del ordenamiento de los planes de desarrollo de todos los proyectos, estableciendo prioridades en función de los recursos disponibles, de los resultados alcanzados en el desarrollo del proyecto (producto) y del análisis de la competencia. Incluye la revisión del análisis estratégico anual y la proyección de los próximos diez años. Se obtiene un cronograma

general en el que se plantean los posibles productos a registrar y un cronograma detallado con las tareas, puntos críticos o limitantes para el registro de cada uno de los productos en I + D. En la etapa 1 se identifica la exigencia regulatoria según el país o área comercial donde se pretende registrar el medicamento. Es responsabilidad de la alta dirección del centro, promover trimestralmente en el marco de los consejos de dirección ampliados el chequeo del estado de cumplimiento de las tareas, puntos críticos o limitantes para el registro por productos, y que son establecidos como objetivos principales de las unidades empresariales de base de I + D y operaciones industriales (chequeados a este segundo nivel de dirección mensualmente). Las tareas, puntos críticos o limitantes para el registro, son tomados como acuerdos y luego se distribuyen de arriba hacia abajo a todos los niveles de dirección.

La conducción y el chequeo semanal del estado de cumplimiento de las tareas debidamente desagregadas con el uso del software Microsoft Office Project, se realiza en el marco de las reuniones de gerencia de cada proyecto, compuesto en todos los casos por especialistas de aseguramiento de la calidad, control de la calidad, asuntos regulatorios, desarrollo de negocios, gerente de producto (entiéndase por el especialista encargado de todo lo relacionado con el desarrollo farmacéutico, establecimiento del proceso productivo, a fin de garantizar un suministro estable de producto para toda la experimentación requerida), preclínica (si procede), clínica (si procede) y gerente de proyecto. Esta etapa se ha implementado en el centro biofarmacéutico a cuatro vacunas terapéuticas y dos anticuerpos monoclonales que se encuentran en diferentes etapas de desarrollo. También se debe clasificar el producto que se someterá al registro según el tipo de molécula a desarrollar, el origen de la línea celular o el uso posible del medicamento.

## **Etapas 2. Diagrama de flujo del proceso de registro de biofarmacéuticos**

El diagrama de flujo del proceso de registro, constituye una guía para la consecución de los objetivos que se persiguen en esta etapa. El diagrama de la figura 3 tiene la novedad de constituir un patrón muy general que puede seguir cualquier tipo de producto y lleva implícito la experiencia acumulada durante diez años en los productos en I + D del centro biofarmacéutico. El diagrama de flujo constituye un esquema de evaluación de la calidad y del completamiento de la información en cada punto crítico del proceso de registro. Es por ello, que se emplean muchos rombos de evaluación para la toma de decisiones. A esos puntos deben llegar resultados de otros procesos que no los realiza directamente el departamento de asuntos regulatorios y las salidas de esos procesos, referidas a documentación con requerimientos, son las entradas que se están normalizando en este diagrama de flujo para la consulta y aprobación desde el punto de vista regulatorio y su consecuente solicitud del registro. Se aprecia cómo varios de los rombos, de llevar a una alterna-

tiva negativa durante el desarrollo clínico, convergen a la necesidad de una estrategia preclínica adecuada. Por tanto, los estudios preclínicos deben ser suficientes para demostrar la seguridad y eficacia del producto en estudio y se debe fundamentar profundamente aquellos ensayos que no se realicen de acuerdo con lo establecido en las regulaciones, de ahí la importancia de la implementación de la guía que se propone con este trabajo.

De la aplicación de este diagrama de flujo a productos específicos se obtienen guías de trabajo para llevar a cabo los registros de dichos productos. Según avance el desarrollo del producto se obtendrán diagramas de flujo más específicos para cada una de las etapas de I + D. Por ejemplo, se obtienen diagramas de flujos de procesos productivos una vez culminados las fases I y II de los ensayos clínicos y transiten al área de producción. Esta necesidad de establecer guías más específicas para el desarrollo del producto es lo que da paso a la otra etapa.

## **Etapas 3. Guía para el desarrollo del producto que conlleve al registro del medicamento**

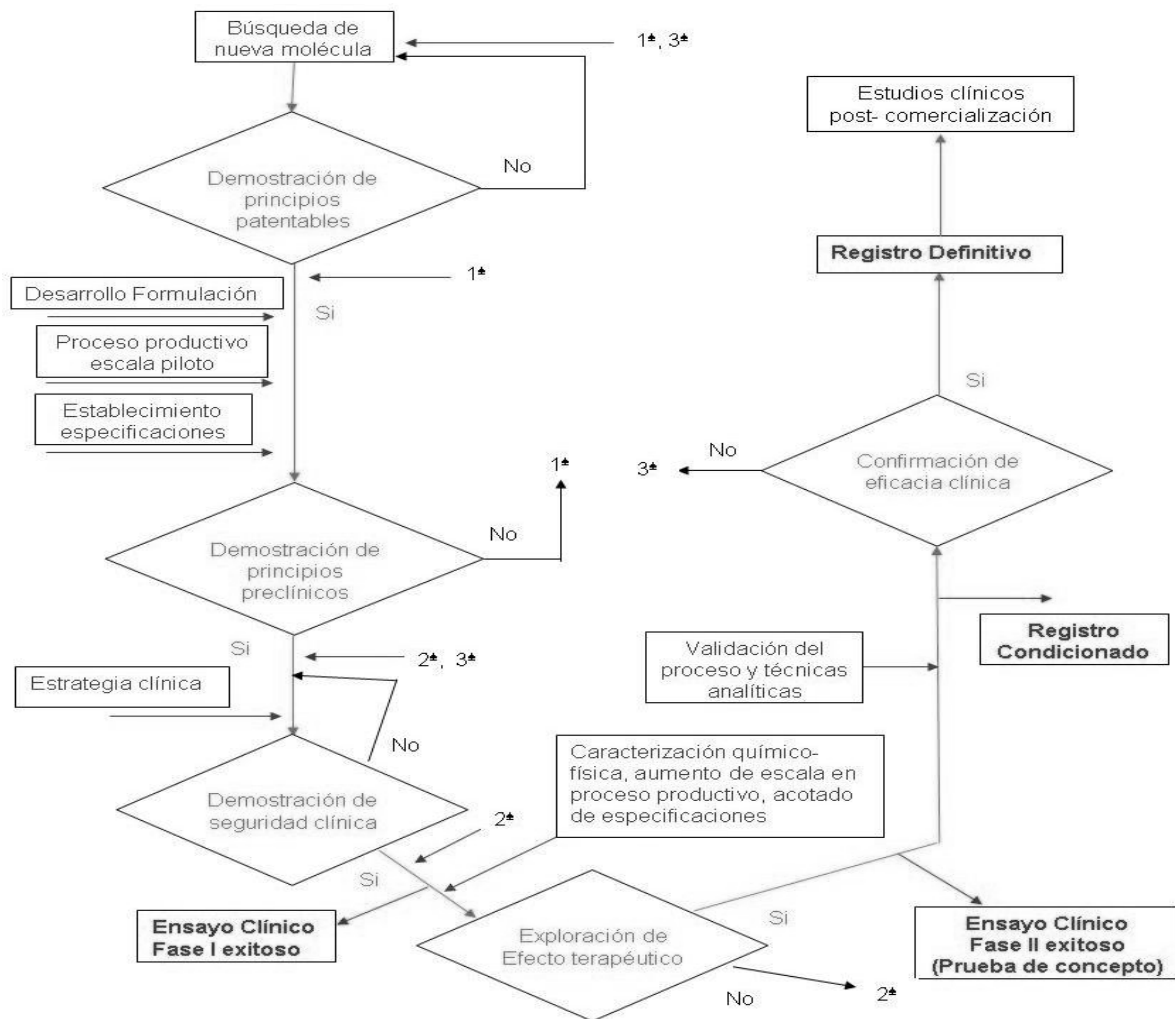
El registro de un medicamento requiere de la desagregación de los procesos por los que transita la I + D biofarmacéutica: experimentación preclínica, desarrollo del proceso productivo y de la formulación del producto y la evaluación clínica.<sup>19</sup> Cada una de estas etapas por las que transita la I + D tiene especificidades que la diferencian y es aquí donde el documento técnico común se tiene en cuenta. Una guía para el desarrollo del producto, que conlleve al registro contempla los aspectos generales referidos al procedimiento normalizado de operación para cada una de las etapas de la I + D: preclínica, desarrollo del proceso/producto y evaluación clínica, al diagrama de flujo y ficha de proceso de la etapa de la I + D, a los resultados de la aplicación del Programa calidad de la etapa de la I + D y la lista de chequeo de los puntos críticos en la etapa.

Por la importancia que reviste la experimentación preclínica se muestran algunos de los aspectos específicos de la guía para el desarrollo de esta etapa que conduzcan al registro de las vacunas terapéuticas contra el cáncer (figura 4).

## **Etapas 4. Evaluación de los resultados en el registro**

Una de las formas de medición de los resultados, lo constituye la aplicación de las listas de chequeo de los principios generales integrales de la calidad en la I + D, la que se propone sea aplicada de forma anual en el centro a todos los trabajadores que se relacionan con las actividades de toda esta etapa.

Con relación a los aspectos específicos de cada uno de los productos a registro, se evaluarán mediante indicadores que se han definido y se refieren al cumplimiento del cronograma según el plan establecido de productos a registro (plan estratégico establecido en la primera etapa); a las desviaciones del cumplimiento de los planes, que incluye cambios en el área comercial en la que se registrará el medicamento y sus causas; al cumplimiento de la guía para el desarrollo del producto que conlleve al registro;



**Fig. 3** Diagrama de flujo del proceso de registro.

a incumplimientos con los aspectos regulatorios exigidos para el registro, que se evidencien como resultados de auditorías e inspecciones tanto internas como externas; al tiempo en el desarrollo del producto y la comparación con tiempos promedios de la competencia, según el tipo

de producto a desarrollar y a los resultados de las revisiones de las agencias regulatorias a las que se les entrega la información para el registro y causas de los incumplimientos (completamiento de documentación o solicitud de información adicional).

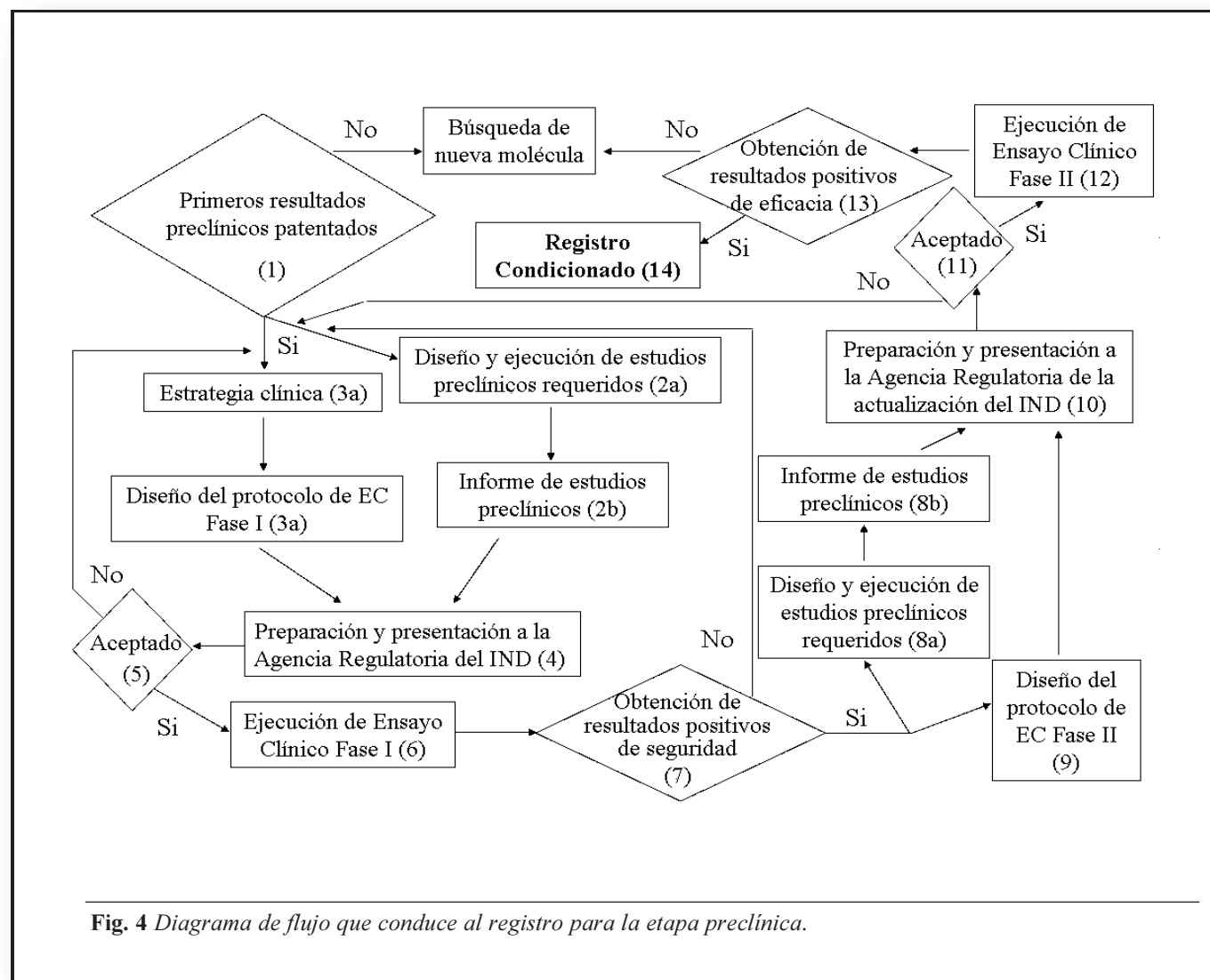



Fig. 4 Diagrama de flujo que conduce al registro para la etapa preclínica.

## CONCLUSIONES

1. La guía de la calidad para el registro permite organizar esta actividad con el cumplimiento de las regulaciones armonizadas, desde el punto de vista de los aspectos más generales y los específicos de cada etapa sin llegar a detallar para cada producto que se desee presentar a registro.

2. La guía de calidad para el registro diseñada, contempla la identificación de los requerimientos regulatorios y organizacionales, la determinación de diagramas de flujo general y específicos para cada una de las etapas de la I + D y el establecimiento de registros de control.

3. La aplicación de la guía de calidad para el registro de un producto biofarmacéutico contra el cáncer en la etapa de la preclínica propicia un mayor acercamiento hacia el registro del medicamento y pone en evidencia la necesidad de llevar a cabo la estandarización de estos procesos, con la garantía de la calidad

en estas actividades, una mayor probabilidad de aceptabilidad en cualquier mercado de la introducción del producto con la reducción a largo plazo del tiempo de la I + D. 

## REFERENCIAS

1. <http://www.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema19-20-21/nm.htm>. "El medico interactivo. Diario electrónico de la sanidad. Formación acreditada on-line". Curso de farmacología clínica aplicada, 2005.
2. HAMILTON, GAYLE: *The Top 10 Biotechnology Companies*, Business Insights Ltd, 2005.
3. LEACH, R.: "Rapid Process Development for Biofarmaceutical Manufacture", *Biopharm Showcase*, Vol. 12, No.7, pp. 23 - 24, 1999.
4. PISANO, G.: *The Development Factory: Unlocking the Potential of Process Improvement*, Ed. Harvard Business School Press Boston, EUA, 1997.

5. **TIERNEY, C.:** "Supply Chain Cure for Clinical Trials", *Logistics Europe*, pp. 12-17, [http://www.logisticse.com/frn/tpl/exel\\_global/dec03.pdf](http://www.logisticse.com/frn/tpl/exel_global/dec03.pdf). 2003.
6. **MERCHANT, F.:** "From Clone to Clinic: A Strategy for Success", *Biopharm Showcase*, Vol. 12, No. 7, pp. 23 - 24, 1999.
7. **ÁLVAREZ, MARIO:** "La biotecnología en el contexto de la ciudad del conocimiento", *Transferencia*, Revista digital de posgrado, investigación y extensión del campus Monterrey, Año 18, No. 69, enero, 2005. [http://www.mty.itesm.mx/die/ddre/transferencia/Transferencia69/Investigacion\\_69/Investigacion2\\_69.htm](http://www.mty.itesm.mx/die/ddre/transferencia/Transferencia69/Investigacion_69/Investigacion2_69.htm)
8. **STRUCK, MARK:** "Biopharmaceutical. R&D Success Rates and Development Times", *Biotechnology*, Vol. 12, pp. 674-677, July, 1994.
9. **ALFARO, ENRIQUE:** "Panorama del mercado farmacéutico internacional y nacional", *Revista enFarma*, Vol. 5, No. 5, (32-40), México, 2004.
10. "Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de uso humano", *Regulación No. 28-2000*, CECMED, Cuba, 2000
11. *Resolución Ministerial Número 31*, CECMED, Ed. Ministerio de Salud Pública, Cuba, 1995.
12. *Resolución Ministerial Número 14*, CECMED, Ed. Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Cuba. 2002.
13. *Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*, ICH, 6. July, 1997.
14. **ARANGO, MARÍA DEL C.:** "Vacunas terapéuticas en cáncer. Ensayos clínicos actuales". [http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol41\\_6\\_02/med09602.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol41_6_02/med09602.htm), consulta del 2006.
15. **KRAMAR, A.; A. LEBECQ AND E. CANDALH:** "Continual Reassessment Methods in Phase I Trials of the Combination of Two Drugs in Oncology", *Statistic. Med.*, No.18, pp. 1849 - 1864, 1999.
16. **KEW, Y. AND VA LEVIN:** "Advances in Gene Therapy and Immunotherapy for Brain Tumors", *Curr Opin Neurol*, 16 (6): 665-70, 2003.
17. **DESAIN, CAROL:** *Drug. Device and Diagnostic. Manufacturing. The Ultimate Resource Handbook*, Interpharm Press, 1993.
18. **WEISSINGER, JUDI:** *A System Approach to Quality Auditing. Drug Information Journal*, Vol. 28, No. 4, pp. 1085-1087, USA, 1994.
19. **DELGADO, MERCEDES:** "Sistema de calidad para productos biotecnológicos". Tesis de Doctorado, Cujae, Ciudad de La Habana, 1997.
3. **EMA/CPMP/VEG/17/03/2004v 5/consultation**, *Guideline on Adjuvants in Vaccines*, March, 2004.
4. *Guidance for Industry. Content and Format for Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase I Studies of Drugs, Including Well Characterized, Therapeutic, Biotechnology-Derived Products*, FDA, November, 1995.
5. *Guidance for Industry. INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies. Chemistry, Manufacturing and Controls Information*, FDA. May, 2003.
6. *Guidance for Industry. Fast Track Drug Development Programs- Designation, Development, and Application Review*, FDA, Procedural, Revisión 1. 2004.
7. *Guidance for Industry. M4: The CTD- Quality Questions and Answers/ Location Issues*, 2004.
8. *Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: M4. ICH Steering Committee*, ICH, 2002.
9. *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy-M4E. Clinical Overview and Clinical Summaries of Module 2. Module 5: Efficacy*, ICH, 2002-1
10. *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality-M4Q. Quality, overall summary of module 2. Module 3: Quality*, ICH, 2002-2.
11. *The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety-M4S. Nonclinical overview and nonclinical summaries of module 2. Organization of Module 4*, ICH, 2002-3.

## REGULACIONES RECOMENDADAS

1. EMA/EWP/205/95. Rev. 3, *Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man*, December, 2005.
2. EMA/CHMP/ICH/5552/02/Rev2, ICH M4, *General Questions and Answers Common Technical Document for the Registration of Pharmaceutical for Human Use*, June, 2004.



<http://aprendist.cujae.edu.cu/home/index.htm>