



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

CRITERIOS DE CONSENSO Y ÁMBITOS DE CERTIFICACIÓN

DOCUMENTO Nº 9



SUMARIO

1. Introducción.
2. Criterios de consenso.
3. Criterios para la certificación de cumplimiento de los principios BPL por los laboratorios.



1. Introducción

Este documento nace tras 10 años de experiencia en inspección y certificación en Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) en el ámbito de los medicamentos. Su objetivo es dar transparencia al programa de cumplimiento de BPL en España a la vez que ayuda a los nuevos laboratorios que inicien el proceso de incorporación al citado programa.

Toda norma es susceptible de interpretación, y los principios BPL no son ajenos a esta realidad. Por ello la primera parte del documento se dedica a recopilar la interpretación que, en determinados supuestos, han de realizar los inspectores y el grupo que los integra. Esta interpretación ha sido tamizada por el grupo de trabajo y se han incorporado, en lo posible, las aportaciones de los inspeccionados.

Una segunda necesidad de consenso surge a la hora de incluir las actividades de los laboratorios en un certificado oficial. Se dispone de una primera referencia en el apéndice al anexo III de la monografía 2 de la serie de BPL de la OCDE (monografía 110), que se toma como base, pero que resulta insuficiente para definir las actividades de cada laboratorio. Así, sin llegar a la inclusión de técnicas como hacen otras normas, se incluye un segundo nivel que detalla las áreas de actividad del laboratorio, que puede desarrollarse si fuera necesario.

Todos estos criterios están sujetos a la evolución de los principios BPL, de la legislación aplicable y del avance de la técnica, por lo que este documento tiene carácter abierto, sujeto a una constante y permanente actualización.



2. Criterios de consenso

1. Delegación de responsabilidades de la dirección de laboratorio

- a. La delegación no es posible en cuanto a responsabilidades, únicamente en cuanto a funciones.
- b. En el supuesto de que se delegue en más de una persona, se debe establecer un criterio de prioridad para los casos de discrepancia.
- c. Las funciones generales de organización y/o coordinación no se pueden delegar nuevamente, tras la delegación de la dirección del laboratorio.

2. Archivo

- a. La posible digitalización de los documentos de archivo debe estar documentada y debe garantizar el cumplimiento de los principios BPL. Debe establecerse y documentarse un procedimiento de garantía de calidad del proceso de digitalización.
- b. El tiempo mínimo de archivo de la documentación de un estudio bajo la responsabilidad del laboratorio donde se ha realizado el estudio es de 5 años.
- c. Si la documentación se traslada a un archivo externo, el archivo contratado tiene que cumplir condiciones BPL y el responsable de garantizarlo es el contratante. Sin embargo, no es obligatorio que las instalaciones contratadas posean certificado BPL. En caso de que sea transferida a un promotor, éste ha de garantizar que la documentación se almacena en condiciones de archivo BPL. El archivo contratado debe ser informado de que podrá ser inspeccionado a solicitud de los servicios de inspección.

3. Lista de estudios programados.

- a. La lista de estudios programados debe contener, como mínimo, la siguiente información para cada estudio:
 - i. Código del estudio
 - ii. Título del estudio
 - iii. Sistema experimental
 - iv. Producto de ensayo
 - v. Director de estudio
 - vi. Promotor
 - vii. Fechas de inicio y finalización del estudio
 - viii. Fechas de inicio y finalización de la fase experimental
 - ix. Estado actual del estudio

4. Modificaciones en protocolo y/o informe final

- a. Se debe garantizar la trazabilidad.
- b. Las modificaciones pueden realizarse de las siguientes maneras:
 - i. Adición de página(s) al final del documento.
 - ii. Sustitución o adición de página(s) en su posición dentro del documento.
 - iii. Nueva edición total del documento.
- c. El laboratorio deberá disponer del protocolo original completo y de sus modificaciones debidamente firmadas (manual o electrónicamente) por el promotor, la dirección del laboratorio y por el director de estudio.
- d. Como criterio general debe existir un solo ejemplar original firmado del informe final, archivado de manera que se garantice su integridad; sin embargo, el laboratorio puede editar más de un informe original y/o realizar copias, si así se establece en sus procedimientos normalizados de trabajo, y se identifican y numeran individualmente cada original y copia.
- e. La sustitución o nueva edición del documento implicará el archivo como dato primario de los documentos sustituidos, incluyendo las páginas que se hayan retirado del documento, y de aquellos en los que se basen las modificaciones.
- f. Las modificaciones descritas en los puntos b y c deberán ser auditadas por garantía de calidad.
- g. En el caso de que se produzca una sustitución de director de estudio durante el desarrollo del mismo, esta circunstancia deberá estar adecuadamente justificada, documentada y reflejada en la declaración del director del estudio del informe final.

5. Criterios relativos al protocolo/informe final

- a. Existencia de más de un protocolo/informe final: deben ser idénticos, identificables (ej. 1 de 2) y con firmas originales. Debe justificarse su necesidad y debe documentarse su localización.
- b. Idioma del protocolo/informe final: como criterio general la documentación asociada a la realización de estudios bajo BPL debe estar redactada en la lengua oficial del territorio en el que está ubicado el laboratorio. Sin embargo, se contemplan y aceptan las siguientes situaciones:
 - i. Protocolo e informe final en lengua oficial, y traducción posterior del informe final al inglés. En estos casos la versión inglesa del informe final debe identificarse como traducción del informe inicial en la lengua oficial, el director de estudio debe firmar de nuevo el informe final y la declaración de cumplimiento de BPL (o incluir la declaración inicial y una traducción), y garantía de

calidad debe realizar una verificación de la traducción e incluirla en la declaración de garantía de calidad. El personal del laboratorio, dirección de estudio y garantía de calidad deben acreditar un nivel de inglés adecuado.

- ii. Protocolo en lengua oficial o en inglés, e informe final directamente en inglés. La dirección del laboratorio y el personal de garantía de calidad deben acreditar un nivel de inglés adecuado. En caso de que el equipo inspector requiera de un traductor, éste deberá ser proporcionado por el laboratorio.
- c. Garantías de la copia informática de un informe final de un estudio: El laboratorio debe conservar en el archivo la declaración documentada de creación de la copia informática del informe final firmada por el director de estudio, la dirección del laboratorio o la persona responsable del archivo, en la que se especifique el código de estudio y la fecha de creación. El fichero debe estar protegido contra escritura, y la simple apertura sin cambios del fichero no debe alterar su fecha de creación.

6. Criterios generales para estudios multicéntricos

- a. La decisión de realizar un estudio multicéntrico corresponde al promotor y al director del laboratorio, quienes deben valorar los objetivos y la metodología.
- b. Solo puede existir un director del estudio.
- c. La trazabilidad de los documentos, datos y materiales del estudio debe estar garantizada en todo momento.
- d. La aceptación de cada uno de los investigadores principales de la fase delegada correspondiente puede realizarse a través de la firma del protocolo del estudio, de un protocolo específico de la fase delegada, o de un documento que haga referencia al protocolo del estudio y a la fase delegada (documento de aceptación de la fase delegada), en estos dos últimos casos, la firma de aceptación no puede ser anterior a la firma del protocolo del estudio principal.
- e. Garantía de calidad de cada centro de ensayo debe informar rápidamente de cada inspección al investigador principal, a la dirección del centro de ensayo, al director de estudio y a la dirección del laboratorio y a garantía de calidad líder, bien a través del investigador principal o de garantía de calidad líder, mediante el envío del informe de cada inspección. Si se requiere la traducción del informe de inspección de garantía de calidad del centro de ensayo, para facilitar su comprensión por garantía de calidad líder, dicha traducción debe reflejar con claridad el resultado de la inspección y una descripción completa de los hallazgos efectuados. No se admitirán resúmenes que omitan las desviaciones encontradas y las acciones correctoras correspondientes.

- f. En la declaración de garantía de calidad del centro de ensayo deben constar, como mínimo, las fechas de recepción del informe de cada inspección por el investigador principal, la dirección del centro de ensayo, el director de estudio y/o garantía de calidad líder (según conste en el acuerdo firmado entre los centros).
- g. Todos los documentos relativos a la fase delegada deben estar firmados y fechados por el investigador principal.
- h. Si se producen modificaciones o enmiendas en cualquiera de las fases del estudio, éstas deben distribuirse a todos los receptores del protocolo original: promotor, dirección del estudio, investigadores principales y UGC líder y de cada centro de ensayo.
- i. Documentación mínima que debe conservar el centro de ensayo en estudios multicéntricos:
 - i. Protocolo y modificaciones.
 - ii. Documento de aceptación de la fase delegada por el investigador principal y la dirección del centro de ensayo, si no han firmado el protocolo.
 - iii. Listado de materiales generados y transferidos al promotor y justificante de su recepción por el director de estudio o el responsable de archivo del laboratorio.
 - iv. Informe final firmado.
 - v. Actividades de garantía de calidad.

7. Coexistencia de diferentes sistemas de calidad en el laboratorio.

- a. Los diversos sistemas de calidad de un laboratorio pueden ser compatibles, si bien la comprobación de cumplimiento de los principios BPL es independiente de los demás.
- b. El cumplimiento de los principios de BPL es obligatorio.

8. Programa de cumplimiento de BPL.

- a. La inclusión de un laboratorio en el programa de cumplimiento de BPL se realiza a través de certificación.
- b. Se emitirá un certificado de cumplimiento por razón social, pudiendo incluirse una o más instalaciones.
- c. La verificación de un estudio tiene como objetivo la comprobación de que el estudio cumple los principios BPL y puede ser solicitada por un organismo regulador.
- d. El programa de cumplimiento se puede aplicar a los estudios realizados con medicamentos, cosméticos y/o productos sanitarios con objeto de registro ante autoridades reguladoras de cualquier estado del ámbito de la OCDE.

- e. La implantación de nuevas áreas o modificaciones importantes en las instalaciones, incluido el traslado, requiere una nueva certificación.
- f. Tras la salida de un laboratorio del programa de cumplimiento de BPL, para la incorporación de nuevo al programa, el laboratorio debe presentar una nueva solicitud que se tratará como tal.
- g. Si durante un ciclo de inspección no se constata actividad, no se renovará el certificado y el laboratorio se dará de baja del programa de cumplimiento de BPL.

9. Garantía de calidad.

- a. El programa de garantía de calidad, o PNT que lo desarrolle, debe estar firmado por la dirección del laboratorio.
- b. Todo el personal de garantía de calidad debe tener formación específica en BPL y experiencia en laboratorio.
- c. En entidades con más de una instalación dependientes de una central, la certificación de las sedes dependientes estará supeditada a la certificación del programa de garantía de calidad de las instalaciones centrales.
- d. En la declaración de UGC del informe final, en la casilla de envío a la dirección de estudio y del laboratorio debe constar la fecha de recepción del informe de inspección por parte del director del laboratorio y el director de estudio (la fecha en que es informado), en lugar de la fecha de envío. Deben conservarse evidencias documentales de que esta comunicación se ha producido (acuse de recibo).
- e. No procede la certificación de una entidad con actividad de unidad garantía de calidad exclusivamente.
- f. La declaración del programa de garantía de calidad implica implícitamente que el informe final refleja fielmente los datos primarios del estudio. La presencia de esta expresión de forma explícita en la declaración de garantía de calidad es deseable, aunque, sin embargo, su ausencia no se considerará una desviación de los principios BPL.

10. Estudios con valoraciones de histopatología

- a. Las anotaciones y conclusiones de la observación de las preparaciones histológicas por el histopatólogo constituyen datos primarios del estudio, y deben ser registrados acorde con lo establecido por los principios de BPL. Es decir, inmediatamente, de forma directa, exacta y legible por el histopatólogo que realice la observación, quien deberá fechar y firmar sus observaciones. Estos requisitos deben cumplirse independientemente del medio utilizado para anotar las observaciones, ya sea en papel o un sistema informatizado.



- b. A lo largo del estudio, es habitual que el histopatólogo pueda revisar sus anotaciones y cambiar o matizar sus observaciones, por lo que la definición de datos primarios en histopatología no es única, sino que se pueden diferenciar varios conceptos:
 - i. “Datos primarios microscópicos”: observaciones de especímenes individuales; a su vez pueden dividirse entre datos primarios “de trabajo” (previos al cierre de la base de datos o del proceso de lectura o previos a la elaboración del informe firmado del patólogo) y datos primarios “finales” (la base de datos o anotaciones cerradas que se utilizan para la elaboración del informe firmado por el patólogo).
 - ii. “Datos microscópicos procesados”: tablas primarias de incidencia y gravedad.
 - iii. “Información patológica”: informe firmado por el patólogo que incluye los datos procesados y la explicación narrativa de los datos primarios.
- c. Si la anotación del resultado de la observación de las preparaciones histológicas se realiza en papel, ya sea en libretas o formularios, deberán conservarse todas las anotaciones desde el inicio de la observación, y debe garantizarse la trazabilidad de las observaciones y la identificación de las preparaciones histológicas.
- d. Si se utilizan sistemas informatizados para el registro de las observaciones, dichos sistemas deben garantizar el cumplimiento de BPL para el registro de datos primarios, por lo que deberán estar validados y provistos de un sistema de registro de datos auditable que deberá activarse desde el inicio del estudio o cuando se cierre o bloquee la base de datos y, en cualquier caso, antes de la elaboración del informe borrador del histopatólogo y antes del “peer review”. Si el sistema no permite la lectura del registro de datos auditable cuando se ha finalizado el estudio, dicho registro deberá imprimirse y archivarse con el resto de materiales y documentación del estudio.
- e. Debe existir un registro (libreta o formulario) en el que quede constancia de la actividad diaria del patólogo en cuanto a cortes revisados y petición de nuevos cortes. En este registro deben anotarse los cambios relevantes que puedan producirse a lo largo de la observación de los especímenes, en cuanto a consideración o no de lesión y su gradación. Cualquier comunicación del patólogo con el director del estudio ha de conservarse.

11. Colaboración entre centros de investigación

- a. La utilización habitual de instalaciones, equipos y servicios externos en la realización de estudios BPL debe formalizarse por escrito mediante la firma de un acuerdo/contrato entre la dirección del laboratorio y la



dirección de la entidad que presta los servicios contratados, especificando:

- i. Las actividades y responsabilidades realizadas por cada parte.
- ii. El listado de los PNT asociados.
- iii. El compromiso de distribución de copias controladas de dichos PNT entre ambas organizaciones.
- iv. El compromiso de permitir el acceso a los registros de las actividades de mantenimiento, calibración/verificación de los equipos, validación de sistemas informatizados y demás actividades de control de las instalaciones y equipos que sean utilizados en estudios bajo BPL.
- v. Estar sometido al programa de garantía de calidad del laboratorio contratante.
- vi. Informarse mutuamente de las incidencias que puedan afectar al desarrollo del estudio.

En cualquier caso, la externalización debe limitarse a la utilización de instalaciones, servicios y equipos, y no puede constituir una fase delegada del estudio. El registro de datos primarios de los estudios corresponde a personal del laboratorio contratante.

- b. La externalización puntual de partes no críticas del estudio solo se podrá aceptar en casos en los que el laboratorio, por motivos de extrema dificultad técnica, equipos no fácilmente disponibles, etc, no pueda llevar a cabo las determinaciones en sus instalaciones o en otras con certificado en vigor. En ningún caso, el criterio económico puede ser motivo suficiente para la subcontratación de estas actividades en instalaciones sin certificación de cumplimiento de BPL. En el informe final debe mencionarse y justificarse la utilización de cualquier centro de ensayo o equipo externo/contratado sin certificación de cumplimiento de BPL.

12. Aparatos, materiales y reactivos

En los reactivos que no conste fecha de caducidad y/o reanálisis, se les asignará una caducidad de cinco años contados a partir de la fecha de apertura.

3. Ámbitos de certificación de cumplimiento de los principios BPL por los laboratorios.

1. Pruebas físico-químicas (Physical-chemical testing):
 - 1.1. Galénica (Galenics)
 - 1.2. Estabilidad (Stability)
 - 1.3. Análisis físico-químico (Physical-chemical analysis)
2. Estudios de toxicidad (Toxicity studies):
 - 2.1. Toxicidad *in vivo* (*In vivo* toxicity):
 - 2.1.1. Toxicidad aguda (Acute toxicity)
 - 2.1.2. Toxicidad subaguda (hasta 28 días) (Subacute toxicity)
 - 2.1.3. Toxicidad subcrónica (hasta 90 días) (Subchronic toxicity)
 - 2.1.4. Toxicidad crónica (más de 90 días) (Chronic toxicity)
 - 2.2. Toxicidad *in vitro* (*In vitro* toxicity)
 - 2.3. Histopatología (Histopathology)
 - 2.4. Tolerancia (Tolerance):
 - 2.4.1. Dérmica (Skin tolerance)
 - 2.4.2. Ocular (Ocular tolerance)
 - 2.5. Toxicidad de la reproducción (Reproduction toxicity)
 - 2.6. Toxicocinética (Toxicokinetics)
 - 2.7. Carcinogenicidad (Carcinogenicity)
3. Estudios de mutagenicidad (Mutagenicity studies): Mutagenicidad (Mutagenicity)
4. Estudios ecotoxicológicos sobre organismos acuáticos y terrestres (Environmental toxicity studies on aquatic and terrestrial organisms)
5. Estudios de comportamiento en agua, suelo y aire; bioacumulación (Studies on behaviour in water, soil and air; bioaccumulation)
6. Estudios de residuos (Residue studies)
7. Estudios de efecto en el mesocosmos y ecosistemas naturales (Studies of effects on mesocosms and natural ecosystems)
8. Pruebas analíticas y de química clínica (Analytical and clinical chemistry testing):
 - 8.1 Análisis de niveles de fármacos y sus metabolitos en especímenes biológicos (Analysis of medicinal products and its metabolites in biological specimens).
 - 8.2 Bioquímica
 - 8.3 Hematología



9. Otros estudios, especificar:
 - 9.1. Farmacodinamia (Pharmacodynamics)
 - 9.2. Microbiología (Microbiology):
 - 9.2.1. Eficacia bactericida (Bactericide effectiveness)
 - 9.2.2. Eficacia fungicida (Fungicide effectiveness)
 - 9.2.3. Eficacia de conservantes (Preservative effectiveness)
 - 9.2.4. Seguridad viral (Viral safety)
 - 9.2.5. Eficacia antivírica (Antiviral effectiveness)
 - 9.2.6. Estabilidad (Stability)
 - 9.3. Farmacocinética (Pharmacokinetics)
 - 9.4. Metabolismo (Metabolism):
 - 9.4.1. *In vivo*
 - 9.4.2. *In vitro*
 - 9.5. Farmacología de seguridad (Safety pharmacology)
 - 9.6. Inmunogenicidad (Immunogenicity)
 - 9.7. Administración de producto de ensayo y obtención de especímenes
(Dosing of test substance and specimen drawing)
 - 9.8. Estabilidad genética (Genetic stability)
 - 9.9. Biocompatibilidad de productos sanitarios (Biocompatibility of medical devices)
 - 9.10 Estudios de seguridad de medicamentos inmunológicos veterinarios (Safety studies of immunological veterinary medicines)