

Directrices

Directrices detalladas de la Comisión sobre Normas de Correcta Fabricación de medicamentos en investigación de uso humano, de conformidad con el artículo 63, apartado 1, párrafo segundo, del Reglamento (UE) 536/2014.

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página web de la Comisión Europea:

https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

1. Introducción

Estas directrices están basadas en el artículo 63, apartado 1, párrafo segundo, del Reglamento (UE) 536/2014¹.

Estas directrices complementan al Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión de 23 de mayo de 2017 por el que se complementa el Reglamento (UE) 536/2014 en lo relativo a las normas de correcta fabricación y a las disposiciones de inspección de los medicamentos en investigación de uso humano², que tiene su base legal en el artículo 63, apartado 1, párrafo primero, del Reglamento (UE) 536/2014.

Estas directrices establecen las herramientas adecuadas para abordar cuestiones específicas relativas a medicamentos en investigación con respecto a las normas de correcta fabricación. Las herramientas son flexibles para permitir cambios a medida que aumenta el conocimiento del proceso y adecuadas a la fase de desarrollo del producto.

En el artículo 2, apartado 5, del Reglamento 536/2014 se define medicamento en investigación como aquel que se está sometiendo a prueba o utilizando como referencia, incluso como placebo, en un ensayo clínico; y en el artículo 2, apartado 24, de este Reglamento, se define fabricación como la fabricación total o parcial, así como las operaciones de división, acondicionamiento y etiquetado (incluido el enmascaramiento).

El artículo 63, apartado 1, del Reglamento (UE) 536/2014 establece que los medicamentos en investigación se fabricarán aplicando las prácticas de fabricación que garanticen su calidad con el fin de proteger la seguridad de los sujetos de ensayo, y la fiabilidad y solidez de los datos clínicos obtenidos en el ensayo clínico («las prácticas correctas de fabricación»).

Las normas de correcta fabricación de medicamentos en investigación están establecidas en el Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión y en estas directrices.

Además, cuando proceda, los fabricantes y las autoridades competentes también tendrán en cuenta las directrices detalladas a las que se refiere el artículo 47, párrafo segundo, de la Directiva 2001/83/CE³, publicadas por la Comisión en la «Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos y de medicamentos en investigación» (EudraLex, Volumen 4). Los ejemplos de las partes de EudraLex, Volumen 4, aplicables a medicamentos en investigación, no mencionados específicamente en estas directrices, son la Parte I, los Capítulos 2 y 6, y la Parte III.

¹ Reglamento (UE) 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

² Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión de 23 de mayo de 2017 por el que se complementa el Reglamento (UE) 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo especificando los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y las disposiciones de inspección de los medicamentos en investigación de uso humano.

³ Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.



Con respecto a EudraLex, Volumen 4, Parte II, hay que tener en cuenta que el Reglamento (UE) 536/2014 no establece requisitos de normas de correcta fabricación para principios activos de medicamentos en investigación. Sin embargo, si se va a utilizar un ensayo clínico para respaldar la solicitud de una autorización de comercialización, sería necesario tener en cuenta EudraLex, Volumen 4, Parte II.

Los procedimientos deben ser flexibles para permitir cambios a medida que aumenta el conocimiento del proceso y adecuados a la fase de desarrollo de los productos.

En los ensayos clínicos puede haber un riesgo añadido para los sujetos en comparación con pacientes tratados con medicamentos autorizados. La aplicación de las normas de correcta fabricación para la fabricación e importación de medicamentos en investigación, tiene por objeto garantizar que los sujetos no corran riesgos indebidos, y que los resultados de los ensayos clínicos no se vean afectados por una calidad, seguridad o eficacia inadecuadas derivadas de una fabricación o importación insatisfactorias. Igualmente, se pretende garantizar la consistencia entre los lotes del mismo medicamento en investigación utilizados en el mismo o en diferentes ensayos clínicos, y que los cambios durante el desarrollo de un medicamento en investigación estén adecuadamente documentados y justificados.

La producción de medicamentos en investigación conlleva una complejidad añadida en comparación con los medicamentos autorizados debido a la falta de rutinas fijas, la variedad de diseños de ensayos clínicos y los consiguientes diseños del acondicionamiento. La aleatorización y el enmascaramiento añaden a esa complejidad un mayor riesgo de contaminación cruzada y mezcla de productos. Además, puede haber un conocimiento incompleto de la potencia y la toxicidad del producto, y una falta de validación completa del proceso. Asimismo, pueden utilizarse productos autorizados que han sido reacondicionados o modificados de alguna manera. Estos desafíos requieren personal con un conocimiento profundo y formación en la aplicación de las normas de correcta fabricación de los medicamentos en investigación. La mayor complejidad en las operaciones de fabricación requiere un sistema de calidad altamente eficaz.

Para que los fabricantes sean capaces de aplicar y cumplir las normas de correcta fabricación de medicamentos en investigación, se requiere cooperación entre fabricantes y promotores de los ensayos clínicos. Esta cooperación se debe describir en un acuerdo técnico entre el promotor y el fabricante, como se menciona en el considerando 4 del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión.

1. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Estas directrices aplican a la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

Para medicamentos en investigación de terapia avanzada, el artículo 16 del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, establece que los requisitos de las normas de correcta fabricación se adaptarán a las características específicas de estos productos, de acuerdo con un enfoque basado en el riesgo y en consonancia con los requisitos de correcta fabricación aplicables a los medicamentos de terapia avanzada autorizados. Estas adaptaciones se abordan en las Directrices sobre normas de correcta fabricación de medicamentos de terapia avanzada.⁴ Por lo tanto, estas directrices detalladas sobre las normas de fabricación de medicamentos en investigación de uso humano no se aplican a la fabricación o importación de medicamentos en investigación de terapia avanzada.

La reconstitución de medicamentos en investigación no se considera fabricación y, por lo tanto, no está cubierta por estas directrices.

Se entiende por reconstitución el simple proceso de disolver o dispersar el medicamento en investigación para la administración del producto a un sujeto de ensayo, o de diluir o mezclar medicamentos en investigación con alguna otra sustancia(s), utilizada como un vehículo, con el propósito de administrarlo a un sujeto de ensayo.

La reconstitución no consiste en mezclar varios ingredientes, incluido el principio activo, para producir el medicamento en investigación. Debe existir un medicamento en investigación antes de que un proceso pueda definirse como reconstitución.

El proceso de reconstitución debe llevarse a cabo lo más cerca posible de la administración y debe definirse en el expediente de solicitud del ensayo clínico y en el documento disponible en el centro del ensayo clínico.

Estas directrices no aplican a los procesos mencionados en el artículo 61, apartado 5, del Reglamento (UE) No 536/2014. Los Estados miembros deben someter estos procesos a requisitos adecuados y proporcionados para asegurar la seguridad del sujeto y la fiabilidad y robustez de los datos generados en el ensayo clínico.

2. SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO

El sistema de calidad farmacéutico exigido al fabricante de acuerdo al artículo 5 del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, y diseñado, establecido y verificado por el fabricante, debe estar descrito en procedimientos documentados teniendo en cuenta EudraLex, Volumen 4, Parte I, Capítulo 1, según aplique a los medicamentos en investigación.

⁴ Directriz de la Comisión sobre normas de correcta fabricación de medicamentos de terapia avanzada, EudraLex Volumen 4, Parte IV

Las especificaciones del producto y las instrucciones de fabricación pueden modificarse durante el desarrollo, pero se debe documentar y mantener un control y trazabilidad total de los cambios. Las desviaciones de las especificaciones e instrucciones predefinidas se deben registrar, investigar e iniciar las medidas de acción correctivas y preventivas que correspondan.

La selección, cualificación, aprobación y mantenimiento de los proveedores de materiales de partida, junto con su compra y aceptación, se debe documentar como parte del sistema de calidad farmacéutico, para asegurar la integridad de la cadena de suministro y proteger frente a los productos falsificados. El nivel de supervisión debe ser proporcional a los riesgos derivados de cada uno de los materiales, teniendo en cuenta su origen, el proceso de fabricación, la complejidad de la cadena de suministro y el uso final que se le da al material en el medicamento en investigación. Se debe documentar y conservar la evidencia que justifique la aprobación de cada proveedor y material.

2.1. Expediente de especificación del medicamento

El expediente de especificación del medicamento, a la luz del artículo 2, apartado 3 del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, reúne y contiene todos los documentos de referencia esenciales para asegurar que los medicamentos en investigación se fabrican de acuerdo a las normas de correcta fabricación de medicamentos en investigación y la autorización del ensayo clínico. El expediente de especificación del medicamento es uno de los elementos esenciales del sistema de calidad farmacéutico.

Las secciones aplicables del expediente de especificación del medicamento deben estar disponibles al inicio de la fabricación del primer lote de medicamento en investigación para un ensayo clínico.

El expediente de especificación del medicamento debe actualizarse de manera continua, a medida que avanza el desarrollo del producto, asegurando la trazabilidad adecuada con las versiones anteriores. Debe incluir o hacer referencia, como mínimo, a los siguientes documentos:

- i. Especificaciones y métodos analíticos para los materiales de partida, materiales de acondicionamiento, productos intermedios, producto a granel y producto terminado;
- ii. Métodos de fabricación;
- iii. Controles en proceso y métodos de ensayo;
- iv. Copia de la etiqueta aprobada;
- v. Autorizaciones de ensayos clínicos pertinentes y sus modificaciones, protocolo del ensayo clínico y códigos de aleatorización, según proceda;
- vi. Acuerdos técnicos pertinentes con los contratantes y los contratados, según proceda;
- vii. Plan e informes de estabilidad;
- viii. Detalles de planes y acuerdos para muestras de referencia y de retención;
- ix. Condiciones de almacenamiento y transporte;
- x. Detalles de la cadena de suministro incluyendo las instalaciones de fabricación, acondicionamiento, etiquetado y control de los medicamentos en investigación, preferiblemente en forma de diagrama completo.

Esta lista de documentos no es exhaustiva ni exclusiva.

Los contenidos del expediente de especificación del medicamento variarán dependiendo del producto y de la etapa de desarrollo.

Cuando se lleven a cabo diferentes etapas de fabricación en distintas instalaciones bajo la responsabilidad de diferentes personas cualificadas, es aceptable mantener expedientes independientes que se limiten a la información relevante para las actividades realizadas en las respectivas instalaciones. La instalación de fabricación debe tener acceso a la documentación necesaria del expediente de especificación del medicamento, incluyendo los cambios, para permitir que se realicen las actividades pertinentes.

3. PERSONAL

Los requisitos relativos al personal están definidos en el artículo 6 del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión. Cuando proceda, se debe tener en cuenta EudraLex, Volumen 4, Parte I, Capítulo 2.

Todo el personal que participe en la fabricación, importación, almacenamiento o manipulación de medicamentos en investigación debe estar debidamente formado en los requisitos específicos de este tipo de productos.

Incluso cuando el número de personal involucrado en la fabricación o importación de medicamentos en investigación sea reducido, debe haber, para cada lote, personas separadas responsables de la producción y del control de calidad.

La persona cualificada tiene que cumplir las condiciones de cualificación establecidas en el artículo 49, apartados 2 y 3 de la Directiva 2001/83/EC, según el artículo 61, apartado 2, párrafo b, del Reglamento (UE) 536/2014.

Las responsabilidades de la persona cualificada se establecen en el artículo 62 del Reglamento (UE) No 536/2014 y se desarrollan en el artículo 12 del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión.

La persona cualificada que certifique el lote de medicamentos en investigación terminado para uso en un ensayo clínico, debe asegurarse de que existen sistemas que cumplen los requisitos de las normas de correcta fabricación y debe tener un amplio conocimiento del desarrollo farmacéutico, los procesos del ensayo clínico y de la cadena de suministro del lote en cuestión.

4. LOCALES Y EQUIPOS

La toxicidad, la potencia y el potencial de sensibilización de los medicamentos en investigación pueden no conocerse completamente, lo que incrementa la necesidad de minimizar todos los

riesgos de contaminación cruzada. El diseño de los equipos e instalaciones, los métodos de inspección/ensayo y los límites de aceptación utilizados tras la limpieza deben reflejar la naturaleza de estos riesgos y tener en cuenta los principios de gestión de riesgos para la calidad detallados en EudraLex, Volumen 4, Parte I, Capítulos 3 y 5.

Se debe considerar la fabricación por campañas, cuando sea apropiado. Asimismo, se debe tener en cuenta la solubilidad del producto en la elección del disolvente de limpieza.

Para evaluar y controlar los riesgos de contaminación cruzada que presentan los medicamentos en investigación fabricados, debe utilizarse un proceso de gestión de riesgos para la calidad que incluya una evaluación toxicológica y de potencia. Los factores que deben tenerse en cuenta incluyen:

- i. Diseño y el uso de la instalación/equipo;
- ii. Flujo de personal y materiales;
- iii. Controles microbiológicos;
- iv. Características físico-químicas del principio activo;
- v. Características del proceso;
- vi. Proceso de limpieza;
- vii. Capacidades analíticas relativas a los límites pertinentes establecidos a partir de la evaluación de los medicamentos en investigación.

Se espera que los locales y equipos estén cualificados de acuerdo con EudraLex, Volumen 4, Anexo 15.

5. DOCUMENTACIÓN

La documentación debe ser generada y controlada de acuerdo a los principios detallados en EudraLex, Volumen 4, Parte I, Capítulo 4. El periodo de conservación de las instrucciones y los registros necesarios para demostrar el cumplimiento con las normas de correcta fabricación debe definirse en función del tipo de documento, cumpliendo al mismo tiempo con el requisito del artículo 8 del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, cuando sea pertinente. De acuerdo con el artículo 8, apartado 1, del citado Reglamento delegado, la documentación deberá constar en el expediente de especificación del medicamento. Los documentos que forman parte del expediente de especificación del medicamento se conservarán durante un periodo mínimo de 5 años, según lo dispuesto en el artículo 8, apartado 3, del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión.

El promotor tiene responsabilidades específicas para la conservación de los documentos del archivo maestro del ensayo clínico de acuerdo con el artículo 58 del Reglamento (UE) 536/2014, y está obligado a conservar dicha documentación durante al menos 25 años a partir de la finalización del ensayo clínico. Si el promotor y el fabricante no son la misma entidad, el promotor tiene que hacer los acuerdos adecuados con el fabricante para cumplir el requisito del promotor de conservación del archivo maestro del ensayo clínico. Los acuerdos para la conservación de

dicha documentación y el tipo de documentos que deben conservarse se deben definir en un acuerdo entre el promotor y el fabricante.

5.1. Especificaciones e instrucciones

Las especificaciones de los materiales de partida, materiales de acondicionamiento primario, productos intermedios, productos a granel y productos terminados, las fórmulas y método patrón y las instrucciones de acondicionamiento, deben ser suficientemente completas dado el estado actual del conocimiento. Durante el desarrollo del producto deben ser periódicamente reevaluadas y, si es necesario, actualizadas. Cada nueva versión debe tener en cuenta los datos más recientes, la tecnología utilizada en el momento, el desarrollo normativo y de la farmacopea, así como permitir la trazabilidad con el documento anterior. Todos los cambios deben realizarse de acuerdo con un procedimiento escrito que debe tener en cuenta cualquier implicación para la calidad del producto, como la estabilidad y la bioequivalencia. El proceso de aprobación de las instrucciones y sus modificaciones incluirá al personal responsable de la instalación de fabricación.

Los motivos de los cambios deben registrarse, y se debe investigar y documentar completamente las consecuencias de un cambio en la calidad del producto y en cualquier ensayo clínico en curso.

5.2. Pedido

El fabricante deberá conservar el pedido de medicamentos en investigación como parte de la documentación del lote. El pedido debe solicitar la elaboración y/o el envasado de un determinado número de unidades y/o su distribución, y ser entregado por o en nombre del promotor al fabricante. El pedido debe hacerse por escrito, aunque puede transmitirse por medios electrónicos, y ser lo suficientemente preciso para evitar cualquier ambigüedad. Debe ser autorizado formalmente por el promotor o su representante y hacer referencia al expediente de especificación del medicamento y al protocolo de ensayo clínico pertinente, según corresponda.

5.3. Fórmula patrón y método patrón

Para cada operación de fabricación o suministro debe disponerse de instrucciones escritas, claras y adecuadas, y registros escritos que se preparen utilizando información específica del ensayo clínico detallada en el expediente de especificación del medicamento. Los registros son especialmente importantes para la preparación de la versión final de los documentos que se vayan a utilizar en la fabricación rutinaria, una vez sea concedida la autorización de comercialización.

La información relevante del expediente de especificación del medicamento debe utilizarse para redactar las instrucciones escritas detalladas sobre la elaboración, acondicionamiento, ensayos de control de calidad y almacenamiento, incluidas las condiciones de almacenamiento.

5.4. Instrucciones de acondicionamiento

El acondicionamiento de los medicamentos en investigación normalmente se hace de forma individual para cada paciente del ensayo clínico. Antes del inicio de las operaciones de acondicionamiento se debe especificar el número de unidades a acondicionar, incluidas las unidades necesarias para llevar a cabo el control de calidad y las muestras de retención que deban conservarse. Deben realizarse suficientes reconciliaciones para garantizar que se ha contabilizado la cantidad correcta de cada producto requerido en cada etapa de procesamiento. Los procedimientos deben describir la especificación, generación, comprobación, seguridad, distribución, manipulación y conservación de cualquier código de aleatorización utilizado para el acondicionamiento de medicamentos en investigación, así como el mecanismo de decodificación. Deben mantenerse registros apropiados.

5.5. Registros de lotes

Los registros de los lotes deben ser lo suficientemente detallados como para poder determinar con precisión la secuencia de las operaciones. Estos registros deben contener todas las observaciones pertinentes que justifiquen los procedimientos utilizados y cualquier cambio realizado, mejoren el conocimiento del producto, desarrollen las operaciones de fabricación y documenten las desviaciones de los requisitos predefinidos.

Los registros de fabricación de lotes deben conservarse por el fabricante al menos 5 años tras la finalización o la interrupción formal del último ensayo clínico en el que se utilizó el lote, según lo establecido en el artículo 8, apartado 3, del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión.

6. PRODUCCIÓN

6.1. Materiales de acondicionamiento

Las especificaciones y las pruebas de control de calidad deben incluir medidas para evitar un desenmascaramiento involuntario por cambios en la apariencia entre diferentes lotes de los materiales de acondicionamiento.

6.2. Operaciones de fabricación

Durante la fase de desarrollo se deben identificar los parámetros críticos y los controles en el proceso utilizados principalmente para controlar el proceso. Los parámetros de producción y los controles del proceso provisionales pueden deducirse de la experiencia previa, incluida la obtenida en el trabajo de desarrollo anterior. Se requiere una consideración cuidadosa por parte del personal clave para formular las instrucciones necesarias y adaptarlas continuamente a la experiencia adquirida en la producción. Los parámetros identificados y controlados se deben justificar en base al conocimiento disponible en el momento.

De acuerdo con el artículo 9, apartado 3, del Reglamento Delegado, el proceso de fabricación no se validará en el mismo grado que los de producción rutinaria, sino que se validará en su totalidad, en la medida en que sea apropiado teniendo en cuenta la fase de desarrollo del producto. Debe estar documentado de acuerdo con los requisitos detallados en EudraLex, Volumen 4, Anexo 15. El artículo 9, apartado 3, del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión establece también que el fabricante determinará las etapas del proceso que salvaguardan la seguridad del sujeto y la fiabilidad y robustez de los datos generados en el ensayo clínico.

Para evitar la contaminación cruzada, deben existir procedimientos escritos de limpieza y métodos analíticos para verificar el proceso de limpieza.

Para productos estériles, la validación de los procesos de esterilización debe seguir los mismos estándares que para los medicamentos autorizados, y debe tener en cuenta los principios para la fabricación de medicamentos estériles detallados en EudraLex, Volumen 4, Anexo 1. Asimismo, cuando se requiera, se debe demostrar la inactivación/eliminación de virus y la eliminación de otras impurezas de origen biológico para garantizar la seguridad de los productos biotecnológicos y biológicos, siguiendo los principios científicos y técnicas definidas en las directrices disponibles en ese ámbito.

La validación de los procesos asépticos presenta problemas especiales cuando el tamaño del lote es pequeño; en estos casos, el número de unidades llenadas puede ser el número máximo llenado en la producción. Si es factible, y por otra parte consistente con la simulación del proceso, se debe llenar un mayor número de unidades con medio de cultivo para proporcionar una mayor confianza en los resultados obtenidos. El llenado y sellado suele ser una operación manual o semiautomática que presenta grandes desafíos para la esterilidad, por lo que debe prestarse mayor atención a la formación de los operarios y a la validación de la técnica aséptica individual de cada uno de ellos.

6.3. Modificación de productos comparadores

Si un producto se modifica, debe disponerse de datos (por ejemplo, sobre estabilidad, disolución comparativa, biodisponibilidad) para demostrar que estos cambios no alteran significativamente las características de calidad originales del producto.

La fecha de caducidad indicada para el producto comparador en su envase original puede no ser aplicable si fuera reacondicionado en un envase diferente que no ofrezca una protección equivalente al original o no sea compatible con el producto. El promotor debe determinar una fecha de reanálisis adecuada, teniendo en cuenta la naturaleza del producto, las características del envase y las condiciones de conservación a las que puede estar sometido. Esta fecha debe justificarse y nunca será posterior a la fecha de caducidad del envase original. Debe haber compatibilidad entre la fecha de caducidad y la duración del ensayo clínico.

Se debe tomar una muestra de referencia del producto comparador, que ha sido reacondicionado o sobreencapsulado con fines de enmascaramiento, en un punto representativo del procesamiento adicional, y conservarse, ya que la etapa de procesamiento adicional podría tener un impacto en la estabilidad o ser necesaria a efectos de identificación en caso de una investigación de defectos de calidad, que no estaría cubierta por la muestra comercial retenida.

6.4. Operaciones de enmascaramiento

Cuando los productos son enmascarados, deben existir sistemas para garantizar que se logra y mantiene el enmascaramiento, a la vez que se permite la identificación de los productos “enmascarados”, cuando sea necesario, incluidos los números de lote de los productos antes de la operación de enmascaramiento. También debe ser posible la rápida identificación del producto en caso de urgencia. Cuando se haya delegado en el fabricante la responsabilidad de generar códigos de aleatorización, el fabricante debe permitir que la información de desenmascaramiento esté disponible para el personal investigador responsable del centro antes del suministro de los medicamentos en investigación.

Cuando los productos están enmascarados, la fecha de caducidad asignada debe fijarse en la fecha de caducidad del producto con fecha más corta para que se mantenga el enmascaramiento.

6.5. Acondicionamiento

Durante el acondicionamiento de medicamentos en investigación puede ser necesario manipular al mismo tiempo diferentes productos en la misma línea de acondicionamiento. Se debe minimizar el riesgo de mezcla involuntaria de productos mediante el uso de procedimientos adecuados y/o equipos especializados, según proceda, y con la formación pertinente del personal. La documentación debe ser suficiente para demostrar que se ha mantenido una separación adecuada durante las operaciones de envasado.

El acondicionamiento y el etiquetado de los medicamentos en investigación son probablemente más complejos y más propensos a errores, que también son más difíciles de detectar que en medicamentos autorizados, particularmente cuando se utilizan productos enmascarados con apariencia similar. En consecuencia, se deben intensificar las precauciones frente a los errores de etiquetado, como la reconciliación, el despeje de línea y las comprobaciones de controles en proceso, realizadas por personal adecuadamente formado.

El acondicionamiento debe garantizar que el medicamento en investigación se mantiene en buenas condiciones durante el transporte y almacenamiento en destinos intermedios. Cualquier

apertura o manipulación del acondicionamiento secundario durante el transporte debe ser fácilmente detectable.

Las operaciones de reacondicionamiento pueden realizarse por personal autorizado en un hospital, centro de salud o clínica que cumpla los requisitos del artículo 61, apartado 5, párrafo a, del Reglamento (UE) 536/2014.

6.6. Etiquetado

El etiquetado de los medicamentos en investigación debe cumplir con los requisitos de los artículos 66, 67, 68 y 69 del Reglamento (UE) No 536/2014. El anexo VI de dicho Reglamento establece una lista de información que debe figurar en el etiquetado. Las operaciones de etiquetado se deben realizar en instalaciones de fabricación autorizadas que cumplan con los requisitos del artículo 61, apartado 1, del Reglamento (UE) 536/2014.

Si es necesario cambiar la fecha de caducidad, se debe colocar una etiqueta adicional en el medicamento en investigación. Esta etiqueta adicional debe indicar la nueva fecha de caducidad y repetir el número de lote y el número de referencia del ensayo clínico. Se puede superponer a la fecha de caducidad antigua, pero por razones de control de calidad, no sobre el número de lote original.

La operación de reetiquetado se debe realizar por personal debidamente formado de acuerdo con los principios de las normas de correcta fabricación y procedimientos normalizados de trabajo específicos, y se deben revisar por una segunda persona. Este etiquetado adicional se debe documentar adecuadamente en los registros de los lotes. Para evitar errores, la actividad de etiquetado adicional se debe llevar a cabo en una zona dividida o separada de otras actividades. Se debe realizar un despeje de línea al inicio y final de la actividad y se debe realizar la reconciliación de las etiquetas. Cualquier discrepancia observada durante la reconciliación debe ser investigada y justificada antes de la liberación.

Las operaciones de reetiquetado pueden realizarse por personal autorizado en un hospital, centro de salud o clínica que cumpla los requisitos del artículo 61, apartado 5, párrafo a, del Reglamento (UE) 536/2014.

7. CONTROL DE CALIDAD

De acuerdo con el artículo 10 de Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, el fabricante debe establecer y mantener un sistema de control de calidad bajo la autoridad de una persona que tenga la cualificación necesaria y sea independiente de producción.

Dado que los procesos pueden no estar estandarizados o totalmente validados, los controles revisten mayor importancia para garantizar que cada lote cumple con las especificaciones aprobadas en el momento del ensayo.

El control de calidad del medicamento en investigación, incluido el producto comparador, debe realizarse de acuerdo con la información presentada de conformidad con el artículo 25 del Reglamento (UE) 536/2014, según lo autorizado por el Estado miembro.

Se debe realizar la verificación de la eficacia del enmascaramiento y debe registrarse.

Los periodos de conservación de las muestras de medicamentos en investigación tienen que cumplir los requisitos del artículo 10, apartado 4, del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión.

Las muestras se conservan para cumplir dos objetivos: en primer lugar, para disponer de una muestra para futuros ensayos analíticos, y, en segundo lugar, para disponer de un ejemplar de medicamento en investigación terminado que pueda usarse en la investigación de defectos de la calidad del producto. Por tanto, las muestras pueden clasificarse en dos categorías:

- Muestra de referencia: una muestra de un lote de material de partida, material de acondicionamiento o del producto terminado que se almacena con el propósito de poder ser analizado en caso de que surja la necesidad. Cuando la estabilidad lo permita, deben conservarse muestras de referencia de las etapas intermedias críticas, por ejemplo, aquellas en las que requieren ensayos analíticos y liberación, o de los intermedios que se transportan fuera del control del fabricante.
- Muestra de retención: una muestra de una unidad totalmente acondicionada de un lote de producto terminado. Se almacena con propósitos de identificación. Por ejemplo: presentación, acondicionamiento, etiquetado, prospecto, número de lote, fecha de caducidad, en el caso de que surja la necesidad durante la vida útil del lote en cuestión.

Puede haber circunstancias excepcionales en las que este requisito pueda cumplirse sin la conservación de muestras duplicadas, por ejemplo, cuando se acondicionan pequeñas cantidades de un lote para diferentes mercados o en la producción de medicamentos muy caros.

En el caso de las muestras de retención, es aceptable almacenar la información relacionada con el acondicionamiento final en forma de registros escritos, fotográficos o electrónicos, si dichos registros proporcionan información suficiente, como ejemplos de acondicionamiento, etiquetado y cualquier documentación adjunta que permita realizar investigaciones relacionadas con el uso del producto. En el caso de registros electrónicos, el sistema debe cumplir con los requisitos de EudraLex, Volumen 4, Anexo 11.

Cuando las muestras de referencia y las muestras de retención se presenten idénticamente, es decir, como unidades completamente acondicionadas, las muestras podrán considerarse intercambiables.

No se esperan muestras de un medicamento en investigación que sea un comparador no enmascarado en su envase original y procedente de la cadena de suministro autorizada en la UE o de un producto que tenga una autorización de comercialización otorgada por una autoridad nacional competente en la UE o por la Comisión Europea.

El lugar de almacenamiento de las muestras debe definirse en un acuerdo técnico entre el promotor y el fabricante (o fabricantes), y debe permitir el acceso oportuno de las autoridades competentes.

Las muestras de referencia de productos terminados deben almacenarse en condiciones de almacenamiento definidas en la UE o en un tercer país, cuando la Unión haya adoptado los acuerdos adecuados con el país exportador para asegurar que el fabricante del medicamento en investigación aplica estándares de normas de correcta de fabricación al menos equivalentes a los establecidos en la Unión. En circunstancias excepcionales, las muestras de referencia de un producto terminado pueden almacenarse por el fabricante en un tercer país, en cuyo caso debe justificarse y documentarse en el acuerdo técnico entre el promotor, el importador en la UE y el fabricante del tercer país.

La muestra de referencia debe ser de tamaño suficiente para realizar, al menos en dos ocasiones, todos los ensayos de atributos críticos de calidad definidos en el expediente de medicamento en investigación autorizado por el Estado miembro. Cualquier excepción a esto debe estar justificada y acordada con la autoridad nacional competente.

8. LIBERACIÓN DE LOTES

La liberación de los medicamentos en investigación no debe producirse hasta que la persona cualificada haya certificado, de conformidad con el artículo 62, apartado 1, del Reglamento (UE) 536/2014, que se cumplen los requisitos del artículo 63, apartados 1 y 3, del Reglamento (UE) 536/2014 y los establecidos en el artículo 12 del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión.

Las obligaciones de la persona cualificada en relación con los medicamentos en investigación se ven afectadas por diferentes circunstancias que pueden surgir y que se mencionan a continuación:

- i. Producto fabricado en la UE, pero no sujeto a una autorización de comercialización en la UE: las obligaciones se establecen en el artículo 62 del Reglamento (UE) 536/2014 y en el artículo 12, apartado 1, párrafo a, del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión.
- ii. Producto procedente del mercado libre de la UE, de conformidad con el artículo 80, apartado b, de la Directiva 2001/83/CE y sujeto a una autorización de comercialización otorgada por una autoridad competente en la UE, independientemente del origen de la fabricación: las obligaciones serán las mismas que las descritas anteriormente. Sin embargo, el alcance de la certificación puede limitarse a garantizar que los productos cumplen con la autorización del ensayo clínico y cualquier procesamiento posterior realizado por el fabricante con el propósito de enmascaramiento, envasado y etiquetado específicos del ensayo.

- iii. Producto importado directamente de un tercer país: las obligaciones se establecen en el artículo 62 del Reglamento (UE) 536/2014 y en el artículo 12, apartado 1, párrafo b, del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión. Cuando los medicamentos en investigación se importen de un tercer país y estén sujetos a acuerdos entre la Unión y ese país, tales como un Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (MRA), se aplicarán normas equivalentes a las Normas de Correcta Fabricación, siempre que dicho acuerdo sea aplicable a los medicamentos en investigación. En ausencia de un MRA, la persona cualificada debe determinar que se aplican normas equivalentes a las normas de correcta fabricación mediante el conocimiento del sistema de calidad empleado por el fabricante. Este conocimiento normalmente se adquiere a través de una auditoría al sistema de calidad del fabricante. En cualquier caso, la persona cualificada puede certificar sobre la base de la documentación proporcionada por el fabricante del tercer país y documentar la justificación de la certificación.

La información del expediente de especificación del medicamento debe constituir la base para la evaluación de la idoneidad para la certificación y la liberación de un lote concreto por parte de la persona cualificada y, por tanto, debe ser accesible para él o ella.

La evaluación por la persona cualificada de cada lote para la certificación antes de su liberación debe tener en cuenta los principios detallados en EudraLex, Volumen 4, Anexo 16, y puede incluir, según proceda:

- i. Registros de lotes, incluidos los informes de control, informes de controles en proceso e informes de liberación que demuestren que el producto cumple con el expediente de especificación del medicamento, el pedido, el protocolo y el código de aleatorización. Estos registros deben incluir todas las desviaciones o cambios planificados, y cualquier control o ensayo adicional consecuente, y deben ser cumplimentados y aprobados por el personal autorizado para ello de acuerdo con el sistema de calidad;
- ii. Condiciones de producción;
- iii. Registros de limpieza;
- iv. Estado de cualificación de las instalaciones, estado de validación de procesos y métodos;
- v. Evaluación de los envases finales;
- vi. Los resultados de cualquier análisis o ensayos realizados después de la importación, cuando sea necesario;
- vii. Plan de estabilidad e informes;
- viii. El origen y verificación de las condiciones de almacenamiento y envío;
- ix. Informes de las auditorías relativas al sistema de calidad del fabricante;
- x. Documentos que certifiquen por las autoridades competentes del tercer país que el fabricante está autorizado para fabricar un medicamento en investigación para exportación;
- xi. Cuando proceda, los requisitos regulatorios para la autorización de comercialización, los estándares de normas de correcta fabricación aplicables y cualquier verificación oficial del cumplimiento de las normas de correcta fabricación;
- xii. La verificación de la cadena de suministro, incluidas las instalaciones de fabricación, acondicionamiento, etiquetado y control de los medicamentos en investigación;

xiii. Todos los factores de los que tenga conocimiento la persona cualificada que sean relevantes para la calidad del lote.

La relevancia de los elementos anteriores se ve afectada por el país de origen del producto, el fabricante, el estado del producto, es decir, con o sin autorización de comercialización otorgada por las autoridades competentes en la UE o en un tercer país, y la fase de desarrollo del producto.

Cuando los medicamentos en investigación se produzcan y acondicionen en diferentes sitios bajo la supervisión de diferentes personas cualificadas, el reparto de responsabilidades entre las personas cualificadas en relación con el cumplimiento de un lote debe definirse en un documento acordado formalmente por todas las partes.

Cuando sea necesario respaldar la certificación, la persona cualificada debe asegurarse de que los medicamentos en investigación se han almacenado y transportado en condiciones para mantener la calidad del producto y la seguridad de la cadena de suministro. Las situaciones pertinentes pueden incluir productos con fecha de caducidad corta liberados antes de la certificación final de persona cualificada, o en caso de devolución de medicamentos en investigación a un fabricante autorizado para el reetiquetado y reacondicionamiento cuando esto sea posible.

La persona cualificada no está obligada a certificar el reacondicionado o reetiquetado realizados de conformidad con el artículo 61, apartado 5, párrafo a, del Reglamento (UE) 536/2014.

Cuando el promotor delegue en el fabricante la realización de la liberación regulatoria además de la certificación por parte de la persona cualificada, las disposiciones deben definirse en un acuerdo entre el promotor y fabricante. La información pertinente sobre la autorización y modificación del ensayo clínico debe estar disponible como referencia en el expediente de especificación del medicamento y el fabricante debe asegurarse de que las autorizaciones de ensayo clínico necesarias estén vigentes antes de enviar el producto para su uso en el ensayo.

Después de la certificación por parte de la persona cualificada, los medicamentos en investigación se deben almacenar y transportar bajo condiciones que mantengan la calidad del producto y la seguridad de la cadena de suministro.

9. OPERACIONES SUBCONTRATADAS

Las actividades que se subcontraten se deben definir, acordar y controlar mediante contratos escritos entre el contratante y la parte a la que se subcontratan las operaciones, de conformidad con el artículo 13 del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión y los principios detallados en EudraLex, Volumen 4, Parte I, Capítulo 7.

10. RECLAMACIONES

Debe haber procedimientos escritos que describan las acciones a tomar al recibir una reclamación en la instalación de fabricación, almacenamiento o importación. Todas las reclamaciones deben documentarse y evaluarse para determinar si representan un potencial defecto de calidad u otro problema. Los procedimientos deben garantizar que el promotor es capaz de evaluar las reclamaciones para determinar si justifican la notificación de un incumplimiento grave, como exige el artículo 52 del Reglamento (UE) 536/2014.

La investigación de los defectos de calidad debe realizarse de acuerdo a los principios detallados en EudraLex, Volumen 4, Parte I, Capítulo 8.

Las conclusiones de la investigación deben discutirse entre el fabricante y el promotor, si difieren, de manera oportuna. Esta discusión debe involucrar a la persona cualificada y a los responsables del ensayo clínico correspondiente, con el fin de evaluar cualquier impacto potencial en el ensayo, el desarrollo del producto y los sujetos.

11. RETIRADAS Y DEVOLUCIONES

11.1. Retiradas

Los procedimientos para recuperar medicamentos en investigación y documentar esta recuperación deben ser acordados por el promotor en colaboración con el fabricante, cuando sea diferente, de conformidad con el artículo 14 del Reglamento delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión. El fabricante, el investigador y el representante del promotor deben comprender sus obligaciones en el marco del procedimiento de retirada. Los procedimientos para la retirada de los medicamentos en investigación deben estar de acuerdo con los principios detallados en EudraLex, Volumen 4, Parte I, Capítulo 8.

Para facilitar la retirada, se debe mantener un inventario detallado de los envíos realizados por el fabricante.

11.2. Devoluciones

Los medicamentos en investigación devueltos deben identificarse claramente y almacenarse en una zona dedicada, adecuadamente controlada. Deben conservarse registros de inventario de los productos devueltos.

11.3. Destrucción

El fabricante o el representante del promotor, solo podrá destruir los medicamentos en investigación con previa autorización por escrito del promotor. Las disposiciones para la destrucción de medicamentos en investigación deben describirse en el protocolo. Cualquier acuerdo entre el promotor y el fabricante a este respecto, se debe definir en su acuerdo técnico.

La destrucción de medicamentos en investigación no utilizados debe llevarse a cabo solo después de la reconciliación de los productos entregados, utilizados y recuperados, y tras la investigación y justificación satisfactoria de cualquier discrepancia sobre la que se haya aceptado la reconciliación.

Deben conservarse registros de las operaciones de destrucción, incluido un certificado fechado de destrucción o un recibo de destrucción para el promotor. Estos documentos deben identificar claramente o permitir la trazabilidad de los lotes y/o número de pacientes implicados, así como las cantidades reales destruidas.

GLOSARIO DE TÉRMINOS APLICABLES A ESTAS DIRECTRICES

Términos	Definiciones
Fabricación por campañas	Fabricación de una serie de lotes del mismo producto en secuencia en un periodo de tiempo determinado, seguido de un procedimiento de limpieza adecuado (validado).
Producto comparador:	Un medicamento en investigación, utilizado como referencia, incluso como placebo, en un ensayo clínico
Fecha de caducidad:	La fecha indicada en el envase/etiqueta de un medicamento en investigación, que designa el tiempo durante el cual se espera que el medicamento en investigación permanezca dentro de las especificaciones de vida útil establecidas si se almacena en condiciones definidas y después del cual no debe utilizarse.
Pedido:	El pedido debe solicitar el procesamiento y/o acondicionamiento de un cierto número de unidades y/o su envío y ser entregado por o en nombre del promotor al fabricante.
Aleatorización:	Procedimiento de asignación de los sujetos del ensayo a los grupos de tratamiento o de control usando un método de azar para determinar la asignación, a fin de reducir el sesgo.
Fecha de reanálisis:	Fecha en la cual el material debe ser reexaminado para asegurarse de que sigue siendo adecuado para su uso.
Envío:	La operación de envasado y envío de medicamentos solicitados para ensayos clínicos.