

Parte IV. Directrices sobre normas de correcta fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada

Historia del documento	
Adopción por la Comisión Europea	22 de noviembre de 2017
Fecha de entrada en vigor	Los fabricantes de medicamentos de terapia avanzada deben cumplir con estas Directrices no más tarde del 22 de mayo de 2018.

Las presentes Directrices son específicas para los medicamentos de terapia avanzada (del inglés, Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs). No son de aplicación a estos ATMPs otros documentos que desarrollan requisitos de NCF para medicamentos que están contenidos en el Volumen 4, salvo que se haga referencia específica a ellos en las presentes Directrices.

Índice

1.	Introducción.....	4
1.1.	Ámbito de aplicación	4
1.2.	Principios generales	6
2.	Enfoque basado en el riesgo	7
2.1.	Introducción.....	7
2.2.	Aplicación por parte de los fabricantes de ATMPs del enfoque basado en el riesgo	8
2.3.	Ejemplos de la aplicación del enfoque basado en el riesgo	10
2.3.1.	RBA en relación con materias primas.....	10
2.3.2.	RBA en relación con la estrategia de control	11
2.3.3.	Consideraciones adicionales relevantes para los ATMPs que no sean objeto de manipulación sustancial	12
2.3.4.	Consideraciones adicionales relevantes para los ATMPs en investigación	13
3.	Personal.....	14
3.1.	Principios generales	14
3.2.	Formación	14
3.3.	Higiene.....	15
3.4.	Personal clave.....	17
4.	Locales	18
4.1.	Principios generales	18
4.2.	Instalaciones multiproducto	19
4.2.1.	Separación en espacio:.....	20
4.2.2.	Separación en tiempo:	21
4.3.	Áreas de producción	21
4.3.1.	Diseño y construcción	21
4.3.2.	Ambiente aséptico.....	22
4.3.3.	Monitorización ambiental.....	24
4.3.4.	Sumideros.....	27
4.4.	Áreas de almacenamiento	27
4.5.	Áreas de control de calidad	28
4.6.	Áreas auxiliares.....	28
5.	Equipos	29
5.1.	Principios generales	29

5.2. Mantenimiento,limpieza, reparación	29
6. Documentación	30
6.1. Principios generales	30
6.2. Especificaciones e instrucciones	31
6.3. Registros/Informes	34
6.4. Otra documentación	36
6.5. Conservación de documentos	37
6.6. Trazabilidad de datos	37
7. Materiales de partida y materias primas	39
7.1. Principios generales	39
7.2. Materias primas.....	40
7.3. Materiales de partida	41
8. Sistema de lotes de siembra y de bancos de células	45
9. Producción	47
9.1. Principios generales	47
9.2. Manipulación de los materiales y productos recibidos	48
9.3. Servicios	49
9.3.1. Agua.....	49
9.3.2. Gases Medicinales	50
9.3.3. Vapor limpio	50
9.4. Prevención de la contaminación cruzada en la producción.....	50
9.5. Fabricación aséptica	52
9.5.1. Principios generales	52
9.5.2. Validación del proceso aséptico	54
9.5.3. Esterilización	56
9.6. Otros principios operacionales	57
9.7. Acondicionamiento	57
9.8. Productos terminados	59
9.9. Materiales rechazados, recuperados y devueltos	59
10. Cualificación y validación	60
10.1. Cualificación de locales y equipos.....	60
10.1.1. Principios generales	60
10.1.2. Etapas del proceso de cualificación	61
10.2. Validación de la limpieza	62
10.3. Validación del proceso	64
10.4. Validación de los métodos analíticos.....	67
10.5. Validación de las condiciones de transporte.....	67

11. Persona cualificada y liberación de lote.....	68
11.1. Principios generales.....	68
11.2. Persona cualificada.....	68
11.3. Liberación de lotes.....	70
11.3.1. Proceso de liberación de lotes.....	70
11.3.2. Liberación de lotes antes de obtener los resultados de los ensayos de control de calidad.....	72
11.3.3. Proceso de liberación de lotes en el caso de fabricación descentralizada.....	73
11.4. Gestión de desviaciones no planificadas.....	74
11.5. Administración de productos fuera de especificaciones.....	75
12. Control de calidad.....	75
12.1. Principios generales.....	75
12.2. Muestreo.....	76
12.2.1. Principios generales.....	76
12.2.2. Retención de muestras.....	77
12.3. Ensayos.....	79
12.4. Programa de estabilidad en curso.....	80
13. Actividades subcontratadas.....	81
13.1. Principios generales.....	81
13.2. Obligaciones del agente contratante.....	81
13.3. Obligaciones del agente contratado.....	82
14. Defectos de calidad y retiradas de productos.....	82
14.1. Defectos de calidad.....	82
14.2. Retiradas de productos y otras medidas de reducción del riesgo.....	83
15. Medidas de control medioambiental para los ATMPs que contienen o consisten en Organismos Modificados Genéticamente.....	84
16. Reconstitución del producto después de la liberación de lotes.....	85
16.1. Actividades de reconstitución.....	85
16.2. Obligaciones del fabricante del ATMP en relación con las actividades de reconstitución.....	86
17. Producción automatizada de ATMPs.....	87
17.1. Principios generales.....	87
17.2. Equipos automatizados.....	87
17.3. Personal.....	89
17.4. Locales.....	89
17.5. Producción y validación de proceso.....	89
17.6. Persona cualificada y certificación de lotes.....	89
Glosario.....	90



1. Introducción

1.1. Ámbito de aplicación

- 1.10. El cumplimiento de las normas de correcta fabricación (en adelante, «NCF») es obligatorio para todos los medicamentos que han obtenido una autorización de comercialización. Del mismo modo, la fabricación de medicamentos en investigación debe ajustarse a las NCF. Los medicamentos de terapia avanzada que son administrados a los pacientes en virtud del Artículo 3 (7) de la Directiva 2001/83/CE¹ (la denominada «exención hospitalaria») deben ser fabricados de acuerdo a estándares de calidad equivalentes a los de la fabricación de medicamentos de terapia avanzada con una autorización de comercialización.
- 1.11. El artículo 5 del Reglamento N° 1394/2007² encomienda a la Comisión la elaboración de unas directrices sobre normas de correcta fabricación específicas para los medicamentos de terapia avanzada (en adelante ATMPs, del inglés Advanced Therapy Medicinal Products»). El artículo 63(1), del Reglamento (UE) N° 536/2014³ también confiere a la Comisión la facultad de adoptar y publicar unas directrices detalladas sobre normas de correcta fabricación aplicables a los medicamentos en investigación.
- 1.12. Estas Directrices desarrollan los requisitos de las NCF que deben aplicarse en la fabricación de los ATMPs que hayan obtenido una autorización de comercialización y de los ATMPs utilizados en el entorno de un ensayo clínico. Estas Directrices no son aplicables a medicamentos distintos de los ATMPs. A su vez, las directrices detalladas a las que se hace referencia en el segundo párrafo del Artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE⁴ y en el Artículo 63(1) del Reglamento (UE) N° 536/2014 no son de aplicación para los ATMPs, salvo que se haga referencia específica a ello en las presentes Directrices.
- 1.13. A lo largo de estas Directrices, el término «ATMP» debe entenderse como una referencia tanto a medicamentos de terapia avanzada que hayan obtenido una autorización de comercialización como a medicamentos de terapia avanzada que estén siendo probados o utilizados como referencia en un ensayo clínico (es decir, medicamentos de terapia avanzada en investigación). Cuando las disposiciones específicas sean solo relevantes para los medicamentos de terapia avanzada que hayan obtenido una autorización de comercialización, se utiliza el término «ATMPs autorizados». Cuando las disposiciones específicas sean solo relevantes para los medicamentos de terapia avanzada en investigación, se utiliza el término «ATMPs en investigación».

¹ 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, DO L 311/67 de 2001.

² Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004 (DO L 324 de 10.12.2007, p. 121).

³ Reglamento (UE) N° 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 (DO L 158 de 27.5.2014, p. 1).

⁴ Directrices publicadas en el volumen 4 de EudraLex (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en).



1.14. Ninguna disposición en estas Directrices (incluido el enfoque basado en el riesgo) puede considerarse como una derogación de los términos de la autorización de comercialización o de la autorización del ensayo clínico. Sin embargo, se hace constar que se pueden hacer modificaciones no sustanciales en los procedimientos y en la información establecida en el expediente del medicamento en investigación sin el acuerdo previo de las autoridades competentes⁵. A lo largo de este documento, debe entenderse que el término "autorización de ensayo clínico" incluye también las modificaciones no sustanciales que se han realizado al expediente del medicamento en investigación.

1.15. Estas directrices no pretenden restringir el desarrollo de nuevas tecnologías. A pesar de que este documento describe las expectativas estándar, los fabricantes pueden implementar enfoques alternativos si se demuestra que el enfoque alternativo es capaz de cumplir con el mismo objetivo. Cualquier adaptación aplicada debe ser compatible con la necesidad de garantizar la calidad, seguridad, eficacia y trazabilidad del producto. Además, se hace hincapié en que deben cumplirse los términos de la autorización de comercialización/ensayo clínico.

Papel del titular de la autorización de comercialización/promotor

1.16. Para que el fabricante pueda cumplir con las NCF, es necesaria la cooperación entre el fabricante y el titular de la autorización de comercialización (o, en el caso de los ATMPs en investigación, entre el fabricante y el promotor).

1.17. El fabricante debe cumplir con las especificaciones e instrucciones proporcionadas por el promotor/titular de la autorización de comercialización. Es responsabilidad del promotor/titular de la autorización de comercialización asegurar que las especificaciones/instrucciones proporcionadas al fabricante estén de acuerdo con los términos de la autorización del ensayo clínico/autorización de comercialización. Las variaciones con respecto a esto deben ser notificadas de inmediato.

1.18. Es importante que los titulares de la autorización de comercialización/promotores comuniquen rápidamente al fabricante cualquier información que sea relevante para el proceso de fabricación, así como cualquier información que pueda tener un impacto en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento (por ejemplo, historia de la línea celular). La comunicación de la información relevante debe ser exhaustiva.

1.19. A su vez, los fabricantes deben informar al titular de la autorización de comercialización/promotor sobre cualquier información recogida en el contexto de las actividades de fabricación que sea relevante para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento.

⁵ Reglamento (UE) N° 536/2014.



1.20. Las obligaciones del titular de la autorización de comercialización/promotor y del fabricante, y las obligaciones de estos entre sí, deben estar definidas por escrito. En el caso de medicamentos en investigación, el acuerdo entre el promotor y el fabricante debe contemplar específicamente el intercambio de informes de inspección y de información sobre cuestiones de calidad.

1.2. Principios generales

1.21. La calidad desempeña un papel fundamental en el perfil de seguridad y eficacia de los ATMPs. Es responsabilidad del fabricante del ATMP asegurar que se apliquen las medidas adecuadas para salvaguardar la calidad del producto (comúnmente llamado «sistema de calidad farmacéutico»).

Sistema de calidad farmacéutico

1.22. «Sistema de calidad farmacéutico» indica el conjunto de medidas adoptadas con el objetivo de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados.

1.23. El tamaño de la compañía y la complejidad de las actividades deben tenerse en cuenta cuando se diseña un sistema de calidad farmacéutico. La dirección debe estar involucrada de forma activa para asegurar la eficacia del sistema de calidad farmacéutico. Aunque algunos aspectos puedan ser de ámbito corporativo, la efectividad del sistema de calidad farmacéutico se demuestra normalmente a nivel de la planta.

1.24. El cumplimiento con las normas de correcta fabricación es una parte esencial del sistema de calidad farmacéutico. En particular, a través del sistema de calidad farmacéutico se debe asegurar que:

- (i) el personal esté adecuadamente formado y haya una clara asignación de responsabilidades;
- (ii) los locales y los equipos sean adecuados para el uso al que están destinados y que haya un mantenimiento apropiado de los mismos;
- (iii) haya un sistema de documentación adecuado que asegure que se establezcan especificaciones apropiadas para materiales, productos intermedios, productos a granel y producto terminado, que el proceso de producción esté comprendido claramente y que se conserven los registros adecuados;
- (iv) el proceso de fabricación sea adecuado para garantizar una producción consistente (apropiada a la etapa de desarrollo pertinente), la calidad del producto y el cumplimiento de éste con las especificaciones pertinentes;
- (v) exista un sistema de control de calidad que sea funcionalmente independiente de la producción;



- (vi) existan medidas implantadas para la evaluación prospectiva de cambios planificados y su aprobación previa a su implantación teniendo en cuenta los requisitos regulatorios (es decir, el procedimiento de variaciones en el caso de los ATMPs autorizados o el procedimiento de autorización de una modificación substancial de un ensayo clínico en el caso de los ATMPs en investigación), así como para la evaluación de los cambios implementados;
- (vii) los defectos de calidad y las desviaciones de proceso sean identificadas an pronto como sea posible, las causas sean investigadas y se tomen las medidas correctoras y/o preventivas apropiadas; y
- (viii) se implantan los sistemas adecuados para asegurar la trazabilidad de los ATMPs y de sus materiales de partida y materias primas críticas.

1.25. Es importante que exista una evaluación continua de la efectividad del sistema de garantía de calidad. Deben evaluarse las tendencias de los resultados de los parámetros identificados como atributos de calidad o parámetros críticos y los mismos deben comprobarse para asegurar que sean coherentes entre sí. El fabricante debe realizar autoinspecciones como parte del sistema de calidad farmacéutico para monitorizar el grado de implantación y cumplimiento de las normas de correcta fabricación y para proponer cualquier medida correctora y/o acciones preventivas necesarias. Se deben mantener los registros de dichas autoinspecciones así como de cualquier medida correctora tomada posteriormente.

1.26. En el caso de los ATMPs autorizados, deben realizarse revisiones de calidad anuales para verificar la adecuación y la consistencia de los procesos existentes, para detectar cualquier tendencia e identificar posibles mejoras del producto y/o proceso. El alcance de las revisiones de calidad debe determinarse por el volumen de los productos fabricados y si se han producido cambios en el proceso de producción, (es decir, la revisión de calidad debe ser más amplia cuando se han producido un mayor número de lotes/mayor cantidad de producto, que en el caso de un bajo número de lotes/baja cantidad de producto; la revisión de calidad también debe ser más amplia cuando se han introducido cambios en el proceso de fabricación durante un año determinado que cuando no se han hecho cambios). Cuando exista una justificación científica, las revisiones de calidad se pueden agrupar por tipo de producto.

1.27. El fabricante y –cuando sea una entidad legal diferente- el titular de la autorización de comercialización, debe evaluar los resultados de esta revisión y valorar si se requieren medidas correctoras y/o preventivas.

2. Enfoque basado en el riesgo

2.1 Introducción

2.10. Los ATMPs son productos complejos y los riesgos pueden diferir de acuerdo con el tipo de producto, la naturaleza/características de los materiales de partida y el nivel de complejidad



del proceso de fabricación. También se reconoce que el producto terminado puede implicar cierto grado de variabilidad debido a la utilización de materiales biológicos y/o a etapas de manipulación complejas (por ejemplo, cultivo de células, manipulaciones que alteren la función de las células, etc). Además, la fabricación y el control de los ATMPs autólogos (y de los productos alogénicos en un escenario donante compatible) presentan retos específicos y las estrategias implementadas para garantizar un nivel alto de calidad deben adaptarse a las limitaciones del proceso de fabricación, a los tamaños de lote limitados y a la variabilidad inherente del material de partida.

- 2.11. Los ATMPs están a la vanguardia de la innovación científica y el campo está experimentando un rápido cambio tecnológico que también tiene impacto en los procesos de fabricación. Por ejemplo, están surgiendo nuevos modelos de fabricación para abordar los retos específicos de los ATMPs (por ejemplo, la fabricación descentralizada para productos autólogos). Además, los ATMPs a menudo también se desarrollan en un entorno académico u hospitalario que opera bajo sistemas de calidad distintos a los que normalmente se requieren para la fabricación de medicamentos convencionales.
- 2.12. De ello se deduce que, al establecer los requisitos de las NCF aplicables a los ATMPs, es necesario reconocer un cierto nivel de flexibilidad para que el fabricante del ATMP pueda implantar las medidas que sean más adecuadas teniendo en cuenta las características específicas del proceso de fabricación y del producto. Esto es especialmente importante en el caso de los ATMPs en investigación, sobre todo en las fases tempranas de los ensayos clínicos (fase I y fase I/II), debido al conocimiento a menudo incompleto sobre el producto (por ejemplo, potencia), así como al carácter evolutivo de los procesos rutinarios (con el fin de ajustar el proceso de fabricación al mayor conocimiento del producto).

2.2 Aplicación por parte de los fabricantes de ATMPs del enfoque basado en el riesgo

- 2.13. El enfoque basado en el riesgo (del inglés, Risk based approach, RBA) es aplicable a todos los tipos de ATMPs y, de igual manera, a todos los tipos de entorno. Los atributos de calidad, seguridad y eficacia de los ATMPs y el cumplimiento de las NCF debe garantizarse para todos los ATMPs, independientemente de si se desarrollan en un entorno hospitalario, académico o industrial.
- 2.14. Los fabricantes son responsables de la calidad de los ATMPs que producen. El enfoque basado en el riesgo permite al fabricante diseñar las medidas organizativas, técnicas y estructurales que se establezcan para cumplir las NCF –y garantizar así la calidad- de acuerdo con los riesgos específicos del producto y del proceso de fabricación. Si bien el enfoque basado en el riesgo aporta flexibilidad, también implica que el fabricante es responsable de establecer las medidas de control/mitigación que sean necesarias para abordar los riesgos específicos del producto y del proceso de fabricación.
- 2.15. Los riesgos de calidad asociados con un ATMP son mayores dependiendo de las características biológicas y del origen de las células/tejidos, de las características biológicas



de los vectores (por ejemplo, replicativos o de transcripción inversa) y los transgenes, del nivel y las características de las proteínas expresadas (para productos de terapia génica), de las propiedades de otros componentes no celulares (materias primas, matrices), y del proceso de fabricación.

- 2.16. Cuando se identifican las medidas de control/mitigación que son más adecuadas en cada caso, el fabricante del ATMP debe considerar todos los riesgos posibles relacionados con el producto o el proceso de fabricación basándose en toda la información disponible, incluyendo una evaluación del posible impacto en el perfil de calidad, seguridad y eficacia del producto, así como otros riesgos relacionados con la salud humana o con el medio ambiente. Cuando surja nueva información que pueda afectar a los riesgos, se debe evaluar de nuevo la estrategia de control (es decir, la totalidad de las medidas de control y mitigación aplicadas) para asegurar que continúa siendo adecuada.
- 2.17. La evaluación de los riesgos y la efectividad de las medidas de control/mitigación, deben basarse en el conocimiento científico actual y en la experiencia acumulada. En última instancia, esta evaluación está relacionada con la protección de los pacientes.
- 2.18. El nivel de esfuerzo y la documentación deben ser proporcionales al nivel de riesgo. No siempre es apropiado ni necesario utilizar un proceso formal de gestión del riesgo (utilizando herramientas reconocidas y/o procedimientos internos, por ejemplo; procedimientos normalizados de trabajo). El uso de procesos informales de gestión de riesgos (utilizando herramientas empíricas y/o procedimientos internos), también se puede considerar aceptable.
- 2.19. La aplicación de un análisis de riesgos puede facilitar el cumplimiento, pero no exime al fabricante de la obligación de cumplir con los requisitos regulatorios pertinentes y de demostrar que es capaz de gestionar de forma adecuada los riesgos del producto/proceso de fabricación. Tampoco sustituye a las comunicaciones apropiadas con las autoridades.

ATMPs en investigación

- 2.20. La aplicación de las NCF a los ATMPs en investigación está destinada a proteger a los sujetos del ensayo clínico y también es importante para la fiabilidad de los resultados del ensayo clínico, en particular garantizando la consistencia del producto, que los resultados del ensayo clínico no estén afectados por una fabricación deficiente y que los cambios del producto a lo largo del desarrollo estén debidamente documentados.
- 2.21. Es importante asegurar que los datos obtenidos a partir de las fases tempranas de un ensayo clínico puedan utilizarse en fases posteriores de desarrollo. Por lo tanto, debe establecerse un sistema de calidad funcional para la fabricación de ATMPs en investigación.
- 2.22. La calidad y la seguridad del producto deben garantizarse desde las primeras etapas del desarrollo. Sin embargo, se reconoce que existe un aumento gradual en el conocimiento del producto, y que el nivel de esfuerzo en el diseño y la implementación de la estrategia para



garantizar la calidad también se intensificará gradualmente. De ahí que se espere que los procedimientos de fabricación y los métodos de control sean más detallados y refinados durante las fases más avanzadas del ensayo clínico.

2.23. Mientras que la responsabilidad de la aplicación del enfoque basado en el riesgo recae en el fabricante, se promueve la solicitud de asesoramiento por parte de las autoridades competentes en relación con la implementación del enfoque basado en el riesgo para los ATMPs en investigación, en particular en lo que respecta a las fases tempranas de los ensayos clínicos. La aplicación del enfoque basado en el riesgo debe ser coherente con los términos de la autorización del ensayo clínico. La descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso en la solicitud de autorización del ensayo clínico debe explicar, cuando proceda, la estrategia de calidad del fabricante cuando se aplique el enfoque basado en el riesgo.

2.24. Para los aspectos que no estén expresamente cubiertos por la autorización del ensayo clínico, le corresponde al fabricante documentar las razones del enfoque aplicado y justificar que el conjunto de las medidas aplicadas son adecuadas para garantizar la calidad del producto. A este respecto cabe recordar que sólo son aceptables enfoques alternativos a los requisitos que se exponen en las presentes directrices, si son capaces de cumplir con el mismo objetivo.

ATMPs autorizados

2.25. Para los ATMPs autorizados, la aplicación del enfoque basado en el riesgo debe ser coherente con los términos de la autorización de comercialización. Cuando se proporcione la descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso en la solicitud de autorización de comercialización (o, en su caso, en el contexto de la presentación de una variación), pueden tenerse en cuenta las características específicas del producto/proceso de fabricación para justificar la adaptación/desviación de las expectativas habituales. Así, se debe acordar como parte de la autorización de comercialización, la estrategia que aborde las limitaciones específicas que puedan existir en relación con el proceso de fabricación, incluyendo los controles de las materias primas y los materiales de partida, las instalaciones de fabricación y los equipos, los ensayos y criterios de aceptación, la validación del proceso, las especificaciones de liberación o los datos de estabilidad.

2.26. Para aspectos que no estén específicamente cubiertos por la autorización de comercialización, le corresponde al fabricante documentar los motivos del enfoque implementado cuando se aplique el enfoque basado en el riesgo, y justificar que el conjunto de las medidas aplicadas son adecuadas para garantizar la calidad del producto. A este respecto, cabe recordar que solo son aceptables enfoques alternativos a los requisitos que se exponen en las presentes Directrices si son capaces de cumplir con el mismo objetivo.

2.3 Ejemplos de aplicación del enfoque basado en el riesgo

2.27. Esta sección contiene una lista no exhaustiva de ejemplos para exponer algunas de las posibilidades y limitaciones del enfoque basado en el riesgo.



2.3.1. RBA en relación con materias primas

- 2.28. La aplicación del enfoque basado en el riesgo cuando se determina la estrategia para garantizar la calidad de las materias primas se explica en la sección 7.2.
- 2.29. La aplicación del enfoque basado en el riesgo requiere que el fabricante tenga un buen conocimiento de la función de la materia prima en el proceso de fabricación y, en particular, de las propiedades de las materias primas que son fundamentales para el proceso de fabricación y la calidad final del producto.
- 2.30. Además, es importante tener en cuenta el nivel de riesgo de la materia prima debido a sus propiedades intrínsecas (por ejemplo, factores de crecimiento vs medios básicos, medios de cultivo que contienen citoquinas vs medios basales sin citoquinas, materia prima de origen animal vs plasma autólogo, etc.), o su uso en el proceso de fabricación (mayor riesgo si la materia prima entra en contacto con los materiales de partida).
- 2.31. Por último, debe evaluarse si la estrategia de control (por ejemplo, cualificación de proveedores, realización de controles funcionales adecuados, etc.) es suficiente para eliminar los riesgos o mitigarlos hasta un nivel aceptable.

2.3.2. RBA en relación con la estrategia de control

- 2.32. Se reconoce que en algunos casos, no es posible realizar los ensayos de liberación en la sustancia activa o el producto terminado, por ejemplo por razones técnicas (por ejemplo, puede no ser posible realizar los ensayos de liberación en los componentes combinados de ciertos productos combinados, o existir restricciones de tiempo (es decir, el producto tenga que administrarse inmediatamente después de terminar su fabricación) o cuando la cantidad de producto disponible esté limitada a la dosis clínica.
- 2.33. En estos casos, se debe diseñar una estrategia de control adecuada. Por ejemplo, pueden considerarse las siguientes opciones:
- 2.34. • Ensayos de productos intermedios clave (en lugar del producto terminado) o controles en proceso (en lugar de ensayos de liberación de lote) si se puede demostrar la relevancia de los resultados de estos ensayos para los atributos de calidad críticos del producto terminado.
- 2.35. • Ensayos a tiempo real en el caso de materiales/productos con un tiempo de vida corto.
- 2.36. • Incrementar la confianza en la validación del proceso. Cuando la escasez de materiales o la corta vida media limite las posibilidades de los controles de liberación, estas limitaciones deben ser compensadas con una validación del proceso reforzada (por ejemplo, pueden realizarse ensayos adicionales, tales como ensayos de potencia o ensayos de proliferación después de la liberación del lote como datos de soporte para la validación del proceso). Esto también puede ser relevante para los ATMPs en investigación: si bien no se espera una validación de proceso para medicamentos



en investigación (ver sección 10.3), esto puede ser importante cuando los ensayos rutinarios en proceso o los ensayos de liberación estén limitados o no sea posible su realización.

2.37. Se hace hincapié en que la estrategia de los ensayos de liberación debe realizarse de acuerdo con la autorización de comercialización/ensayo clínico.

2.38. Los siguientes ejemplos también pueden considerarse:

2.39. • La aplicación del ensayo de esterilidad en el producto terminado, de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 2.6.1), puede no ser siempre posible debido a la escasez de materiales disponibles. Puede también no ser posible esperar al resultado final del ensayo antes de la liberación del producto por su corto tiempo de vida o por necesidades médicas. En estos casos, tiene que emplearse una estrategia basada en la garantía de esterilidad. Por ejemplo, podría considerarse la utilización de métodos alternativos para obtener resultados preliminares, en combinación con ensayos de esterilidad del medio o del producto intermedio en puntos subsiguientes (relevantes).

2.40. También puede considerarse el uso de métodos microbiológicos rápidos alternativos validados. Por ejemplo, puede ser aceptable confiar únicamente en los métodos microbiológicos alternativos de acuerdo a la monografía 2.6.27 de Farmacopea Europea cuando esto esté justificado, teniendo en cuenta las características específicas del producto y los riesgos relacionados, y siempre que la idoneidad del método para el producto específico haya sido demostrada.

2.41. Si los resultados del ensayo de esterilidad del producto no están disponibles en el momento de la liberación, deben aplicarse medidas de mitigación adecuadas, incluyendo la información al médico responsable del tratamiento (véase la sección 11.3.2).

2.42. • Como las células en suspensión no son soluciones claras, es aceptable sustituir el ensayo de partículas por un ensayo de apariencia (por ejemplo, color), siempre que se establezcan medidas alternativas, tales como controles de partículas procedentes de los materiales (por ejemplo, filtración de soluciones de materia prima) y de los equipos utilizados durante la fabricación, o la verificación de la capacidad del proceso de producir productos con baja presencia de partículas utilizando muestras simuladas (sin células).

2.43. • Puede estar justificado no aplicar el estudio de estabilidad en curso para los productos con un tiempo de vida más corto.

2.3.3. Consideraciones adicionales relevantes para los ATMPs que no sean objeto de manipulación sustancial

2.44. Los procesos de fabricación de los ATMPs que no implican manipulación sustancial de las células/tejidos, se asocian normalmente con menos riesgos que la fabricación de ATMPs



que implican manipulaciones sustanciales complejas. Sin embargo, no se puede deducir que los procesos que no se han calificados como «manipulación sustancial» estén exentos de riesgos, sobre todo si el procesamiento de las células conlleva una exposición prolongada de células/tejidos al medio ambiente. Por lo tanto, se debe realizar un análisis de los riesgos del proceso de fabricación específico, para identificar las medidas que son necesarias para asegurar la calidad del producto.

2.45. Con vistas a reducir la carga administrativa, en la aplicación de los requisitos de las NCF para los ATMPs cuyo proceso de fabricación no suponga una manipulación sustancial, se pueden tener en cuenta estándares equivalentes que son aplicados por los fabricantes de ATMPs en cumplimiento con otros marcos legislativos. Por ejemplo, los locales y equipos que hayan sido debidamente validados para procesar células/tejidos para trasplantes, de conformidad con normas que puedan considerarse comparables a las establecidas en las presentes Directrices⁶, no necesitan ser validados de nuevo (para el mismo tipo de proceso de fabricación).

2.46. Sin embargo, hay algunos elementos de las NCF que tienen por objeto garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los ATMPs, que no se abordan específicamente en otros marcos legislativos y deben seguirse los requisitos recogidos en estas Directrices también cuando el proceso de fabricación no conlleve manipulación sustancial. En particular, debe cumplirse con los requisitos relativos a la caracterización del producto (mediante el establecimiento de las especificaciones adecuadas), la validación del proceso (las expectativas para los ATMPs en investigación están descritos en la sección 10.3), los controles de calidad (de acuerdo con los términos de la autorización de comercialización/ autorización de ensayo clínico) y la certificación por parte de la persona cualificada.

2.47. Los ATMPs fabricados y administrados durante el mismo procedimiento quirúrgico no están exentos del cumplimiento de la regulación de ATMPs (incluido, por tanto, el cumplimiento de las NCF).

2.3.4. Consideraciones adicionales relevantes para los ATMPs en investigación

2.48. Si bien las adaptaciones adicionales en la aplicación de las NCF pueden estar justificadas, en el caso de los ATMPs en investigación se hace hincapié en que la calidad, seguridad y trazabilidad del producto también deben garantizarse en el entorno de un ensayo clínico.

2.49. Los siguientes ejemplos son posibles adaptaciones adicionales que pueden ser aceptables en el caso de ATMPs en investigación:

2.50. • Si bien los ATMPs en investigación deben fabricarse en una instalación con unos requisitos de calidad del aire conformes con los requisitos establecidos en las secciones 4.3.2 y 9.5, en el caso de ATMPs en investigación en ensayos en fases

⁶ Por ejemplo, la validación de locales /equipos utilizados para procesar células / tejidos bajo la misma excepción del procedimiento quirúrgico prevista en el artículo 2(2) de la Directiva 2004/23 o con fines de investigación, no se considera comparable a los estándares proporcionados en las presentes directrices. Por lo tanto, antes de la fabricación de los ATMPs en dichos locales, se requiere que los locales y equipos estén validados de conformidad con estas directrices.



muy tempranas/ensayos de prueba de concepto, sería posible de forma excepcional fabricar el producto en un sistema abierto en un área limpia crítica de grado A, con un entorno de grado C, si se cumplen las siguientes condiciones (acumulativas):

- (i) Se ha llevado a cabo una evaluación del riesgo y se ha demostrado que las medidas de control implementadas son adecuadas para garantizar la fabricación del producto con la calidad adecuada. Además, la estrategia de control debe estar descrita en el expediente del medicamento en investigación.
- (ii) El producto está destinado a tratar una indicación potencialmente mortal, para la cual no existen alternativas terapéuticas.
- (iii) Las autoridades competentes están de acuerdo (tanto los evaluadores del ensayo clínico como los inspectores de la instalación).

- 2.51. • En fases tempranas de investigación clínica (ensayos clínicos en fase I y I/II), cuando la actividad de fabricación sea muy baja, la calibración, las actividades de mantenimiento, y la inspección o comprobación de instalaciones y equipos, deben efectuarse a intervalos apropiados, los cuales pueden estar basados en un análisis de riesgos. Debe comprobarse la idoneidad de uso en todos los equipos antes de su utilización.
- 2.52. • El nivel de formalidad y detalle de la documentación puede adaptarse a la etapa de desarrollo. Sin embargo, los requisitos de trazabilidad deben implementarse en su totalidad.
- 2.53. • Durante las fases tempranas del desarrollo clínico (ensayos clínicos en fase I y I/II) las especificaciones pueden basarse en criterios de aceptación más amplios, teniendo en cuenta el conocimiento actual de los riesgos y según lo aprobado por la autoridad competente que autorice el ensayo clínico.
- 2.54. • En la sección 10 se describen posibles adaptaciones en relación con la cualificación de locales y equipos, validación de la limpieza, validación de procesos y validación de métodos analíticos.

3. Personal

3.1. Principios generales

- 3.10. El fabricante de ATMPs debe disponer de un número adecuado de personal con la cualificación y experiencia práctica adecuadas acorde a las operaciones previstas.
- 3.11. Todo el personal involucrado en la fabricación o el control de un ATMP debe tener un claro entendimiento de sus tareas y responsabilidades, incluido un conocimiento del producto en cuestión adecuado a las tareas asignadas.



3.2. Formación

- 3.12. Todo el personal debe recibir formación sobre los principios de las NCF que les afecten, así como formación inicial y periódica acorde a sus tareas.
- 3.13. Debe haber formación adecuada (y periódica) sobre los requisitos específicos de la fabricación, análisis y trazabilidad del producto.
- 3.14. El personal que trabaje en áreas limpias debe recibir formación específica sobre fabricación aséptica, incluyendo los aspectos básicos de microbiología.
- 3.15. Antes de participar en las operaciones rutinarias de fabricación aséptica, el personal debe realizar una prueba de simulación del proceso con resultado satisfactorio (ver sección 9.5.2). También se requiere formación en los requisitos de vestimenta establecidos en la sección 3.3. La capacitación del personal que trabaje en áreas de grado A/B sobre los requisitos de vestimenta debe ser re-evaluada al menos una vez al año.
- 3.16. La monitorización microbiológica del personal que trabaja en áreas de grado A/B debe llevarse a cabo después de las operaciones críticas y al salir del área A/B. Se debe establecer un sistema de descalificación del personal en base a los resultados del programa de monitorización así como a otros parámetros que puedan ser relevantes. Una vez descalificado, es necesario volver a formar/cualificar al operario antes de que pueda participar en operaciones asépticas. Se aconseja que la repetición de la formación/cualificación incluya una prueba de simulación del proceso con resultado satisfactorio.
- 3.17. Además, debe haber formación adecuada para prevenir la transmisión a los operarios de enfermedades a partir de materias primas y materiales de partida biológicos y viceversa. El personal que maneje organismos modificados genéticamente (OMG) requiere formación adicional para prevenir riesgos de contaminación cruzada y posibles impactos ambientales.
- 3.18. El personal de limpieza y mantenimiento también debe recibir formación relativa a las tareas realizadas, en particular sobre las medidas para evitar riesgos para el producto, el medio ambiente y la salud.
- 3.19. La formación puede ser interna. La eficacia de la formación debe evaluarse periódicamente. Deben mantenerse registros de la formación.

3.3. Higiene

- 3.20. Es fundamental conseguir altos niveles de higiene personal y limpieza. Deben establecerse programas de higiene.
- 3.21. Debe prohibirse comer, beber, mascar o fumar, así como almacenar comida o medicación personal en las áreas de producción y almacenamiento.



- 3.22. Debe evitarse el contacto directo entre las manos del operario y el producto expuesto, así como con cualquier parte de los equipos que entren en contacto con los productos.
- 3.23. Toda persona que entre en las áreas de fabricación debe llevar ropa limpia adecuada a la actividad de fabricación en la que vayan a participar y esta ropa debe cambiarse cuando proceda. Cuando sea necesario, deberá utilizarse vestimenta protectora adicional adecuada a las operaciones que vayan a llevarse a cabo (por ejemplo, protectores para cubrir cabeza, cara, manos y/o brazos)
- 3.24. La vestimenta y su calidad serán adecuadas al proceso y al grado del área de trabajo. Deberá llevarse de forma que proteja al operario y al producto del riesgo de contaminación.
- 3.25. La vestimenta requerida en las áreas limpias se describe a continuación:
- Grado D: Debe quedar cubierto el cabello y, en su caso, la barba y el bigote. Debe llevarse un traje protector general y zapatos o cubrezapatos adecuados. Deberán tomarse medidas adecuadas para evitar la entrada en el área limpia de contaminación procedente del exterior.
 - Grado C: Debe quedar cubierto el cabello, y en su caso, la barba y el bigote. Debe llevarse un traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con zapatos o cubrezapatos adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula.
 - Grado A/B: El cabello y, en su caso, la barba y el bigote se cubren totalmente con un tocado estéril que se introduce en el cuello del traje; deben utilizarse una máscara y gafas⁷ estériles para evitar la emisión de gotitas y partículas. Se utilizan guantes apropiados esterilizados, de goma o plástico, sin polvos de talco, y se lleva calzado esterilizado o desinfectado. Las partes inferiores de los pantalones se introducen en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas desprendidas por el cuerpo.
- 3.26. La vestimenta de exterior no debe introducirse en los vestuarios que llevan a las salas de grado B y C. Cada trabajador de las áreas de grado A/B recibe su vestimenta protectora, limpia (ésteril, incluidas las máscaras faciales y las gafas⁷) cada vez que haya una entrada al área limpia; la necesidad de salir y volver a entrar al área limpia para una etapa de fabricación diferente/diferente lote, se debe determinar según el riesgo de la actividad. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. A la salida de un área limpia, debe haber un control visual de la integridad de la vestimenta.

⁷ No se requieren gafas cuando su uso impida que el personal pueda llevar a cabo la tarea asignada (por ejemplo, visualización mediante microscopio).



- 3.27. La vestimenta del área limpia debe lavarse y tratarse de forma que no acumule contaminantes adicionales que se puedan liberar posteriormente. Si se trabaja en un área confinada, la ropa de protección debe descartarse antes de abandonar dicha área.
- 3.28. En las áreas limpias no deben llevarse relojes de pulsera, maquillaje o joyas.
- 3.29. Cuando sea necesario para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, se deben aplicar restricciones al movimiento de todo el personal. En general, ninguna persona debe pasar directamente de áreas de exposición a microorganismos vivos, organismos modificados genéticamente, toxinas o animales, a áreas donde se manejen otros productos, productos inactivados u organismos diferentes. Si dicho tránsito fuera inevitable, se deben aplicar medidas de control adecuadas (teniendo en cuenta los riesgos). Cuando una persona se traslade de una sala limpia a otra sala limpia (de mayor a menor grado o de menor a mayor grado) se deben aplicar medidas de desinfección adecuadas. Deben respetarse los requisitos de vestimenta requeridos para cada grado.
- 3.30. Las actividades en las áreas limpias, especialmente cuando se estén realizando operaciones asépticas, deben mantenerse a un nivel mínimo. Debe evitarse la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a movimientos excesivamente enérgicos.
- 3.31. En las áreas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personas necesarias. Las inspecciones y los controles deben realizarse fuera de las áreas limpias en la medida de lo posible.
- 3.32. Deben tomarse medidas para garantizar que se comunican las condiciones de salud del personal que puedan ser relevantes para la calidad del ATMP y que ninguna persona afectada por una enfermedad infecciosa que pudiera afectar negativamente a la calidad del producto, o con heridas abiertas en la superficie corporal, participe en la fabricación de los ATMPs.
- 3.33. El control de salud del personal debe ser proporcional a los riesgos. Cuando sea necesario teniendo en cuenta los riesgos específicos del producto, el personal relacionado con la producción, mantenimiento, análisis y controles internos, así como el cuidado de los animales, debe vacunarse. Es posible que deban establecerse otras medidas para proteger al personal de acuerdo con los riesgos conocidos del producto y de los materiales utilizados en la fabricación del mismo.

3.4 Personal clave

- 3.34. Debido a su papel esencial en el sistema de calidad, la persona responsable de producción, la persona responsable de control de calidad y la persona cualificada (QP) deben ser designadas por la Dirección. En el caso de los ATMPs que contienen o están compuestos de organismos modificados genéticamente, la persona responsable de la bioseguridad también ha de ser designada por la Dirección.



- 3.35. Las funciones y responsabilidades del personal clave deben estar claramente definidas y comunicadas dentro de la organización.
- 3.36. Como mínimo, la persona responsable de producción debe asegurar que la fabricación se hace de acuerdo con las especificaciones/instrucciones pertinentes, que se realizan las cualificaciones y el mantenimiento de los locales y equipos utilizados en las operaciones de producción, y que se hacen las validaciones adecuadas. Las responsabilidades del responsable de control de calidad se detallan en la sección 12.1 y las de la persona cualificada (QP) se explican en la sección 11.2.
- 3.37. Además, dependiendo del tamaño y de la estructura organizativa de la compañía, puede establecerse una unidad separada responsable de la garantía de calidad. En este caso, las responsabilidades del responsable de producción y del responsable de control de calidad están compartidas con el responsable de garantía de calidad.
- 3.38. Los responsables de producción, de control de calidad y, cuando sea adecuado, de garantía de calidad, comparten algunas responsabilidades relativas al diseño e implementación del sistema de calidad farmacéutico y en particular, en lo que respecta a formación, obligaciones documentales, validación de procesos, validación de las condiciones de transporte y del proceso de reconstitución (cuando sea adecuado), controles de las condiciones ambientales de fabricación, control de las actividades subcontratadas e investigaciones de calidad.
- 3.39. Si bien las tareas del personal clave se pueden delegar en personas con la cualificación adecuada, no debe haber lagunas ni superposiciones injustificadas en las responsabilidades del personal clave.
- 3.40. La misma persona puede desempeñar el papel de persona responsable de control de calidad y de persona cualificada (QP). También es posible que la persona cualificada sea responsable de producción. Sin embargo, las responsabilidades de producción y control de calidad no pueden ser asumidas por la misma persona. En pequeñas organizaciones, donde cuentan con equipos multidisciplinares y formados tanto en actividades de control de calidad como de producción, se acepta que la misma persona sea responsable de ambas funciones (producción y control de calidad) con respecto a diferentes lotes. Para un mismo lote, la responsabilidad de la producción y del control de calidad del lote debe recaer en dos personas diferentes. Por lo tanto, resulta especialmente importante que se establezca claramente la independencia de las actividades de control de calidad de las actividades de producción para el mismo lote, a través de procedimientos escritos adecuados.

4 Locales

4.1. Principios generales

- 4.10. Los locales deben ser adecuados para las operaciones que se vayan a llevar a cabo. En particular, deben diseñarse para minimizar la posibilidad de contaminación externa,



contaminación cruzada, el riesgo de errores y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos.

4.11. Es importante que se implementen los siguientes principios generales:

- (i) Los locales deben mantenerse limpios (deben aplicarse medidas de desinfección cuando sea apropiado).
- (ii) Los locales deben mantenerse cuidadosamente, asegurando que las operaciones de reparación y mantenimiento no presentan ningún peligro para la calidad de los productos.
- (iii) La iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser apropiadas para las actividades que se realicen y no deben afectar de forma negativa a los ATMPs o al funcionamiento de los equipos.
- (iv) Deben aplicarse medidas apropiadas para monitorizar los parámetros ambientales claves.
- (v) Los locales deben diseñarse y equiparse de forma que proporcionen una máxima protección contra la entrada de insectos u otros animales.
- (vi) Deben tomarse medidas para prevenir la entrada de personal no autorizado. Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben utilizarse como lugar de paso por personal que no trabaje en ellas. Cuando dicho tránsito sea inevitable, deben aplicarse medidas de control apropiadas.
- (vii) No debe permitirse la fabricación de productos tóxicos, tales como pesticidas y herbicidas, en los locales utilizados para la fabricación de ATMPs.

4.12. Para la fabricación de los ATMPs, los locales deben estar cualificados (véase la sección 10.1).

4.2 Instalaciones multiproducto

4.13. La fabricación de ATMPs en una instalación multiproducto es aceptable cuando se hayan implantado medidas de mitigación de riesgo acordes con los mismos para prevenir confusiones y contaminaciones cruzadas. Pueden encontrarse explicaciones más detalladas en la sección 9.4.

4.14. Si la planta de fabricación produce medicamentos distintos de los ATMPs, podría ser necesario que la fabricación de los ATMPs tuviese lugar en un área dedicada de la instalación, en base a una evaluación de riesgo.

4.15. Se deben utilizar áreas de producción segregadas para la fabricación de ATMPs que presenten un riesgo que no pueda ser controlado de forma adecuada por medidas operacionales y/o técnicas. En caso de que no haya salas de producción separadas, debe realizarse un procedimiento exhaustivo de limpieza y descontaminación de eficacia



validada, antes de que tenga lugar cualquier fabricación posterior en la misma área (segregación en tiempo).

- 4.16. Deben tomarse precauciones especiales en caso de actividades de fabricación que involucren vectores virales infecciosos (por ejemplo, virus oncolíticos): estas actividades deben llevarse a cabo en un área segregada.

Fabricación concurrente de diferentes lotes/productos

- 4.17. Las actividades de fabricación relativas a diferentes materiales de partida y/o productos terminados deben estar separadas, ya sea en espacio o tiempo.

4.2.1. Separación en espacio:

- 4.18. No es aceptable la fabricación concurrente de dos ATMPs/lotes diferentes en la misma área. Sin embargo, pueden utilizarse sistemas cerrados y confinados para separar actividades tal y como se describe a continuación:
- 4.19. (a) Es aceptable el uso de más de un aislador cerrado (u otros sistemas cerrados) en la misma sala y al mismo tiempo, siempre que se tomen las medidas de mitigación adecuadas para evitar la contaminación cruzada o la confusión de materiales, incluyendo la expulsión independiente del aire de salida de los aisladores y controles regulares de la integridad del aislador.
- 4.20. Debe haber una renovación del 100 % del aire de la sala y de la instalación (es decir, sin recirculación) cuando se utilicen dos aisladores para procesar diferentes vectores virales dentro de la misma sala. En otros casos, puede ser aceptable la filtración del aire. Además, en los casos de producción concurrente de vectores virales, es necesario contemplar una gestión de residuos cerrada, separada y unidireccional.
- 4.21. (b) La posibilidad de utilizar más de una cabina de bioseguridad en la misma sala solo es aceptable si se implementan medidas técnicas y organizativas efectivas para separar las actividades correspondientes (por ejemplo, flujos estrictos de material y personal definidos, no existencia de flujos cruzados en el uso de equipos en la misma sala, etc.). Cabe destacar que la utilización simultánea de más de una cabina de bioseguridad conlleva riesgos adicionales y, por lo tanto, debe demostrarse que las medidas implementadas son eficaces para evitar confusiones y riesgos para la calidad del producto.
- 4.22. (c) Se acepta llevar a cabo una actividad de fabricación en una sala limpia que contenga un incubador que se utilice para un lote/producto diferente si existe una expulsión independiente del aire procedente del mismo. Debe prestarse especial atención a la prevención de confusiones.



- 4.23. (d) La incubación/almacenamiento simultáneo de diferentes lotes dentro del mismo incubador solo es aceptable si estos están físicamente separados (por ejemplo, distintos cultivos celulares en envases cerrados). Cuando la incubación/almacenamiento simultáneo de diferentes lotes tenga lugar como se describe arriba, el fabricante debe evaluar los posibles riesgos e implementar medidas apropiadas para evitar la confusión de materiales.
- 4.24. Sin embargo, no se acepta la incubación/almacenamiento simultáneo de vectores replicativos/productos basados en ellos, o de materiales infectados/productos basados en ellos, con otros materiales/productos.
- 4.25. (e) Dado su menor perfil de riesgo, la producción concurrente de vectores no virales en cabinas de flujo laminar separadas ubicadas en la misma sala es aceptable si se implementan medidas adecuadas para evitar confusiones.

4.2.2. Separación en tiempo:

- 4.26. La instalación de fabricación completa, o un área de producción confinada, puede estar dedicada a la fabricación por campañas de un producto específico seguido de un proceso de limpieza de eficacia validada (ver sección 10.2).

4.3 Áreas de producción

4.3.1 Diseño y construcción

- 4.27. Se recomienda que el diseño de los locales permita que la producción tenga lugar en áreas conectadas en un orden lógico, correspondiente a la secuencia de las operaciones y al nivel de limpieza requerido. Asimismo, la disposición del entorno de trabajo y de los equipos y materiales debe ser adecuada para minimizar el riesgo de confusión entre diferentes productos o sus componentes, evitar la contaminación cruzada y minimizar el riesgo de omisión o de aplicación errónea de cualquier etapa de fabricación o control.
- 4.28. El diseño de los locales debe permitir la separación de flujos de materiales y equipos no estériles y utilizados de aquellos que están esterilizados. Cuando esto no sea posible, la manipulación de materiales/equipos no estériles y utilizados deberá estar separada en tiempo y deberán aplicarse medidas de limpieza adecuadas.
- 4.29. Las áreas de producción deben ventilarse de forma efectiva, con sistemas de control del aire (incluyendo temperatura y si fuera necesario, humedad y filtración del aire) adecuados para los productos manipulados, las operaciones realizadas en ellas y el ambiente exterior.
- 4.30. Las unidades de tratamiento de aire deben diseñarse, construirse y mantenerse para prevenir el riesgo de contaminación cruzada entre diferentes áreas del lugar de fabricación y pueden necesitar ser específicas para un área. Dependiendo de los riesgos específicos del producto, debe considerarse el uso de sistemas de aire de un solo paso.



- 4.31. En las áreas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin fisuras para minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos, así como para permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza y desinfectantes, donde se utilicen.
- 4.32. Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no debe haber recovecos difíciles de limpiar y debe haber un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipos. Las puertas deben diseñarse para evitar los mencionados recovecos difíciles; por esta razón las puertas correderas no son recomendables.
- 4.33. Los falsos techos deben estar sellados para evitar la contaminación procedente del espacio situado por encima de ellos.
- 4.34. Las conducciones, cañerías y otros servicios deberán instalarse de manera que no se creen recovecos, aberturas sin sellar o superficies que resulten difíciles de limpiar.
- 4.35. Debe accederse a las áreas limpias/confinadas a través de una esclusa con puertas enclavadas o que disponga de los controles adecuados para asegurar que ambas puertas no se abren de forma simultánea. La fase final de la esclusa deberá tener, en condición de reposo, el mismo grado que el área a la que conduzca.
- 4.36. Los vestuarios deben diseñarse como esclusas y utilizarse para proporcionar una separación física de las diferentes fases del cambio de vestimenta y minimizar la contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta de protección. Los vestuarios estarán barridos de forma eficaz con aire filtrado. A veces es recomendable utilizar vestuarios separados para la entrada y la salida de las áreas limpias. En general, solo habrá lavabos en la primera fase de los vestuarios.

4.3.2. Ambiente aséptico

- 4.37. Los locales deben ser adecuados para las operaciones previstas y deben estar controlados de forma adecuada para asegurar un ambiente aséptico. Las medidas aplicadas para asegurar un ambiente aséptico deben ser adecuadas teniendo en cuenta todos los riesgos específicos del producto y del proceso de fabricación. Debe prestarse especial atención cuando no haya una esterilización terminal del producto terminado.

Áreas Limpias

- 4.38. Un área limpia crítica es un área en la que el producto está expuesto a las condiciones ambientales y, por lo tanto, su diseño debe asegurar unas condiciones asépticas. El aire en el entorno inmediato del área limpia crítica también debe controlarse de forma adecuada (entorno del área limpia). Las áreas limpias deben estar dotadas de aire filtrado a través de filtros de una eficacia apropiada. El nivel adecuado de clasificación del aire debe determinarse teniendo en cuenta los riesgos específicos, considerando la naturaleza del producto y el proceso de fabricación, en particular si el proceso se lleva a cabo en un sistema cerrado o abierto (ver sección 9.5.1).



4.39. La clasificación de las salas limpias/dispositivos de aire limpio debe realizarse de acuerdo a la norma ISO 14644-1. Para la cualificación, deben medirse las partículas en el aire de un tamaño igual o superior a 0.5 µm. Esta medida debe realizarse en condiciones de reposo y de funcionamiento. En la siguiente tabla se muestra la máxima concentración de partículas en el aire permitida para cada grado:

Número máximo admisible de partículas de tamaño igual o superior a 0.5 micras.			
Grado	En reposo (por m ³)	En funcionamiento (por m ³)	Clasificación ISO (En reposo/en funcionamiento)
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	No definida	8

4.40. C
om
o
part
e
de
la

La cualificación de las salas limpias, debe medirse la carga microbiana de la sala limpia en funcionamiento. Los límites de contaminación microbiana para cada grado son los siguientes (valores recomendados):

Grado	Muestra de aire ufc/m ³	Placas de sedimentación (diámetro 90 mm) ufc /4 horas *	Placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa
A**	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

*Las placas de sedimentación individuales pueden exponerse durante menos de 4 horas. Cuando las placas de sedimentación estén expuestas menos de 4 horas, deben seguir utilizándose los límites de la tabla. Las placas de sedimentación deben estar expuestas durante la duración de las operaciones críticas y deben cambiarse, según se requiera, después de 4 horas.

**Cabe señalar que para el grado A el resultado esperado debe ser de 0 ufc recuperadas. Cualquier recuperación de 1 ó más ufc debe dar lugar a una investigación.

4.41. La presencia de recipientes y/o materiales susceptibles de generar partículas debe minimizarse en las áreas limpias.

4.42. Es esencial una adecuada limpieza/sanitización de las áreas limpias, incluyendo la eliminación de los agentes de limpieza/desinfectantes residuales. La fumigación puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica en lugares inaccesibles. Cuando se utilicen desinfectantes, debe comprobarse su eficacia. También es aconsejable el uso de



más de un tipo de desinfectante para evitar el desarrollo de cepas resistentes y para alcanzar un mayor rango de actividad de biodescontaminación. Los desinfectantes, detergentes y materiales de limpieza utilizados en las áreas limpias de grados A y B deben ser estériles.

4.3.3. Monitorización ambiental

4.43. Los programas de monitorización ambiental son una herramienta importante mediante la cual se puede evaluar la eficacia de las medidas de control de la contaminación y se pueden identificar amenazas específicas para la pureza de los productos. El programa de monitorización ambiental debe incluir los siguientes parámetros: contaminación por partículas no viables/viables, presiones diferenciales y, –cuando se requiera un control adecuado del proceso- temperatura y humedad relativa. También deben evaluarse las tendencias de los resultados.

4.44. Los puntos de monitorización deben determinarse teniendo en cuenta los riesgos (por ejemplo, en las localizaciones que tengan mayor riesgo de contaminación) y los resultados obtenidos durante la cualificación de los locales.

4.45. El número de muestras, el volumen, la frecuencia de monitorización y los límites de alerta y acción deben ser apropiados teniendo en cuenta los riesgos y la estrategia de control global de la instalación. Los métodos de muestreo no deben suponer un riesgo de contaminación para las operaciones de fabricación.

Monitorización de partículas no viables

4.46. Los sistemas de monitorización de partículas del aire deben establecerse para obtener datos para evaluar los riesgos potenciales de contaminación y asegurar un ambiente aséptico en la sala limpia. También se espera que la monitorización ambiental se realice en aisladores y cabinas de bioseguridad.

4.47. El grado de control ambiental de partículas no viables y la selección del sistema de monitorización deben adaptarse a los riesgos específicos del producto y del proceso de fabricación (por ejemplo, organismos vivos). La frecuencia, volumen de muestreo, duración, límites de alerta y acciones correctoras deben establecerse caso por caso, teniendo en cuenta los riesgos. No es necesario que el volumen de muestra sea el mismo que el aplicado en la cualificación de las salas limpias.

4.48. Deben definirse límites de alerta y acción adecuados. Con vistas a identificar cambios potenciales que pudieran ser perjudiciales para el proceso, los límites de alerta para los grados B a D deben ser más bajos que los especificados como límites de acción y deben adaptarse al área de actuación.



4.49. El sistema de monitorización debe asegurar que cuando se excedan los límites de alerta, este hecho sea rápidamente identificado (por ejemplo, mediante sistemas de alarma). Si se exceden los límites de acción, deben aplicarse acciones correctoras adecuadas. Esto debe documentarse.

4.50. Los límites de acción recomendados son los siguientes:

Grado	Límites máximos recomendados para partículas $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Límites máximos recomendados para partículas $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	En funcionamiento	En reposo	En funcionamiento	En reposo
A	3 520	3 520	20*	20*
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Establecer un límite basado en la evaluación del riesgo	3 520 000	Establecer un límite basado en la evaluación del riesgo	29 000

*Debido a las limitaciones de los equipos de monitorización, se ha mantenido un valor de 20. Las recuperaciones de partículas por debajo de este valor de manera frecuente también deben dar lugar a una investigación.

4.51. Para las áreas de grado A, la monitorización de partículas debe llevarse a cabo a lo largo de toda la duración de los procesos críticos, incluido el montaje de los equipos, excepto en casos debidamente justificados (por ejemplo, contaminantes en el proceso que pudieran dañar el contador de partículas o cuando ello presente un peligro; por ejemplo, organismos patógenos vivos). En estos casos, debe llevarse a cabo la monitorización durante las operaciones de montaje de los equipos (es decir, de forma previa a la exposición del producto al peligro). La monitorización también debe realizarse durante las operaciones simuladas.

4.52. Para áreas de grado B, debe haber una monitorización de partículas durante las operaciones críticas, aunque la monitorización no necesita cubrir la duración entera del proceso crítico. El área de grado B debe monitorizarse con una frecuencia apropiada y con un tamaño de muestra adecuado para permitir la identificación de los cambios en los niveles de contaminación.



- 4.53. La estrategia de monitorización relativa a los grados C y D debe establecerse teniendo en cuenta los riesgos y, en particular, la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo.
- 4.54. Cuando no haya operaciones críticas en curso (es decir, en reposo), debe realizarse un muestreo a intervalos apropiados. Mientras que esté en reposo, el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (del inglés, heating, ventilation and air conditioning, HVAC) no debe ser interrumpido, ya que esto puede dar lugar a la necesidad de una recualificación. En el caso de una interrupción, deberá efectuarse una evaluación de riesgo para determinar cualquier acción que pueda ser necesaria teniendo en cuenta las actividades realizadas en las áreas afectadas (por ejemplo, una monitorización adicional).
- 4.55. Aunque no sea necesaria a efectos de una cualificación, la monitorización de la concentración de partículas de tamaño $\geq 5.0 \mu\text{m}$ en áreas de grado A y B es necesaria para la monitorización en rutina, ya que es una herramienta de diagnóstico importante para la detección temprana de fallos. Si bien el contaje ocasional de partículas de tamaño $\geq 5.0 \mu\text{m}$ puede ser un falso contaje, contajes consecutivos o regulares de niveles bajos pueden ser indicativos de una posible contaminación y deben investigarse. Estos casos pueden, por ejemplo, indicar un fallo temprano del sistema HVAC, un fallo en el equipo de llenado o también pueden ser el resultado de malas prácticas durante el montaje de la máquina y las operaciones rutinarias.

Monitorización de partículas viables

- 4.56. Deben efectuarse, cuando proceda, controles para la detección de microorganismos específicos en la sala limpia (por ejemplo, levaduras, hongos, etc). También es necesario que la monitorización de partículas viables se realice en aisladores y en cabinas de bioseguridad.
- 4.57. Cuando se realicen operaciones asépticas, la monitorización debe ser frecuente, utilizando métodos como placas de sedimentación, muestreo volumétrico del aire y muestreo de superficies (por ejemplo, hisopos y placas de contacto). Se debe considerar la utilización de métodos rápidos de monitorización microbiana, que pueden adoptarse después de la validación de las instalaciones.
- 4.58. Se requiere una monitorización en continuo durante las operaciones críticas donde el producto esté expuesto al ambiente. Las superficies y el personal deben monitorizarse después de las operaciones críticas. También pueden ser necesarias monitorizaciones microbiológicas adicionales fuera de las operaciones de producción, en función de los riesgos.
- 4.59. Deben seguirse las siguientes recomendaciones sobre los límites máximos para la monitorización microbiológica de las áreas limpias:



Grado	Muestra de aire ufc/m ³	Placas de sedimentación (diámetro 90 mm) ufc/4 horas*	Placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa	Impresión de guantes 5 dedos
A**	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

*Las placas de sedimentación individuales pueden exponerse durante menos de 4 horas. Cuando las placas de sedimentación estén expuestas menos de 4 horas, deben seguir utilizándose los límites de la tabla. Las placas de sedimentación deben estar expuestas durante la duración de las operaciones críticas y deben cambiarse, según se requiera, después de 4 horas.

**Cabe señalar que para el grado A el resultado esperado debería ser de 0 ufc recuperadas. Cualquier recuperación de 1 ó más ufc debe dar lugar a una investigación.

4.60. Deben definirse límites de alerta y acción adecuados. Con vistas a identificar cambios potenciales que pudieran ser perjudiciales para el proceso, los límites de alerta para los grados B a D deben ser más bajos que los especificados como límites de acción y deben basarse en el área de actuación. Si se exceden los límites de acción, deben tomarse medidas correctoras adecuadas. Todo debe quedar documentado.

4.61. Si se detectan microorganismos en un área de grado A, éstos deben identificarse a nivel de especie y debe evaluarse su impacto sobre la calidad del producto y la idoneidad de los locales para las operaciones previstas.

Presión del aire

4.62. Una parte fundamental de la prevención de la contaminación es la separación adecuada de las áreas de operación. Para mantener la calidad del aire, es importante alcanzar un flujo de aire adecuado desde las áreas de mayor limpieza hacia las áreas adyacentes de menor limpieza. Es fundamental para las salas de un nivel de limpieza superior tener una diferencia de presión relativa positiva sustancial en relación con las salas adyacentes con menor nivel de limpieza de aire. Estas cascadas de presión deben estar claramente definidas y deben monitorizarse continuamente con métodos adecuados (por ejemplo, sistemas de alarmas). Las salas adyacentes de diferentes grados deben tener una diferencia de presión de 10-15 Pa (valores indicativos).

4.63. Sin embargo, pueden ser necesarias presiones negativas en áreas específicas por razones de contención (por ejemplo, cuando se utilicen vectores replicativos o bacterias patógenas). En estos casos, las áreas con presión negativa deben estar rodeadas por un área limpia de presión positiva de un grado adecuado.

4.3.4 Sumideros



4.64. Los sumideros deben ser del tamaño adecuado y tener trampillas con sifones. Los sistemas de drenaje deben diseñarse de forma que los efluentes puedan neutralizarse de forma efectiva o descontaminarse para minimizar el riesgo de contaminación cruzada. En la medida de lo posible, hay que evitar los canales abiertos. Si fueran necesarios, deben ser poco profundos para facilitar su limpieza y desinfección. Se recuerda a los fabricantes que, para los riesgos relativos a los residuos biológicos, deben seguir las regulaciones locales.

4.65. En las áreas limpias de grado A y B no debe haber fregaderos o sumideros instalados.

4.4 Áreas de almacenamiento

4.66. Las áreas de almacenamiento deben tener la suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de las distintas categorías de materiales y productos: materiales de partida y materias primas, materiales de acondicionamiento, productos intermedios, productos a granel y productos terminados, productos en cuarentena, liberados, rechazados, devueltos o retirados.

4.67. Las áreas de almacenamiento deben estar limpias y secas y mantenerse dentro de unos límites de temperatura aceptables. Cuando se requieran condiciones especiales de almacenamiento (por ejemplo, de temperatura o humedad), estas deben especificarse y monitorizarse.

4.68. Cuando la cuarentena se asegure mediante el almacenamiento en áreas separadas, estas áreas deben estar claramente señaladas y su acceso estar restringido al personal autorizado. Cualquier sistema que sustituya a la cuarentena física debe proporcionar una seguridad equivalente.

4.69. Debe disponerse de áreas separadas para el almacenamiento de materiales/productos retirados y devueltos, a menos que el control de dichos materiales/productos se garantice a través de medios electrónicos. Los materiales/productos rechazados deben almacenarse en áreas restringidas (por ejemplo, bajo llave).

4.70. Los materiales/productos muy reactivos deben almacenarse en áreas sin riesgo y seguras.

4.5 Áreas de control de calidad

4.71. Los laboratorios de control de calidad deben estar diseñados de forma adecuada a las operaciones que se lleven a cabo. Debe haber suficiente espacio para evitar confusiones y contaminaciones cruzadas durante los ensayos. Debe disponerse de espacio adecuado para el almacenamiento apropiado de las muestras y los registros.

4.72. Normalmente los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción. Sin embargo, los controles en proceso podrán llevarse a cabo dentro del área de producción, siempre que no supongan ningún riesgo para los productos. Para más detalles, ver la sección 12.1.



4.6 Áreas auxiliares

- 4.73. Las salas de descanso y cantinas deben estar separadas de las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad. Los retretes y lavabos no deben comunicarse directamente con las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad.
- 4.74. Los locales en los que se albergan animales de laboratorio deben estar aislados de las áreas de producción, almacenamiento y control de la calidad con entrada y sistemas de tratamiento de aire separados. Deben establecerse restricciones adecuadas del movimiento de personal y materiales.

5. Equipos

5.1. Principios generales

- 5.10. Los equipos utilizados en operaciones de producción o control deben ser adecuados para el uso previsto y no deben presentar ningún peligro para el producto. Aquellas partes de los equipos de producción que entren en contacto con el producto, no deben tener propiedades de reacción, absorción o adsorción que puedan afectar a la calidad del producto. Además, aquellas partes de los equipos que entren en contacto con células/tejidos deben ser estériles.
- 5.11. Los equipos principales (por ejemplo, reactores, recipientes de almacenamiento) y las líneas de proceso instaladas de forma permanente, deberán estar correctamente identificadas para evitar confusiones.
- 5.12. La integridad de los componentes de los equipos deberá comprobarse cuando proceda teniendo en cuenta el riesgo específico del producto y el proceso de fabricación previsto (por ejemplo, garantizando la integridad estructural durante la congelación y descongelación).
- 5.13. La localización e instalación de los equipos deberá ser adecuada para minimizar el riesgo de errores o contaminación. Las conexiones que deban hacerse en condiciones asépticas deben llevarse a cabo en un área limpia crítica de grado A con un entorno de grado B, a menos que haya una esterilización posterior por vapor *in situ* o que la conexión se realice por medio de un sistema estéril validado (por ejemplo, sellador de tubos estéril, conexiones asépticas con un septum estéril).
- 5.14. Las balanzas y equipos de medición deben ser del rango y precisión adecuados para asegurar la exactitud de las operaciones de pesada.
- 5.15. La cualificación de los equipos relevantes debe realizarse de acuerdo a los principios de la sección 10.1.
- 5.16. A ser posible, los equipos defectuosos deben retirarse de las áreas de producción y control de calidad o, al menos, deben etiquetarse claramente como defectuosos.



5.2. Mantenimiento, limpieza, reparación

5.17. Los equipos deben mantenerse de forma adecuada:

- (i) Los equipos deben calibrarse, inspeccionarse o controlarse (según proceda) a intervalos definidos con el fin de garantizar un funcionamiento adecuado. En el caso de los sistemas informatizados, los controles deben incluir una evaluación de la capacidad del sistema para garantizar la integridad de los datos. Deben mantenerse registros adecuados de los mencionados controles.
- (ii) Los filtros de venteo deberán estar debidamente cualificados y mantenidos y deben cambiarse a intervalos apropiados (que se fijarán en función de la criticidad del filtro). La cualificación puede ser realizada por el fabricante, o por el proveedor/fabricante del filtro. Cuando se sustituya, el filtro debe someterse a un ensayo de integridad.

5.18. Es esencial una limpieza y almacenamiento adecuados de los equipos para evitar el riesgo de contaminación de los productos. Siempre que sea posible, deberán utilizarse materiales de limpieza de un solo uso. Los procedimientos de limpieza/descontaminación aplicados a equipos multiuso que entren en contacto con los productos deberán validarse como se explica en la sección 10.2.

5.19. Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben presentar ningún peligro para la calidad de los productos. En la medida de lo posible, las operaciones de mantenimiento y reparación deben efectuarse fuera del área limpia. Cuando las operaciones de reparación o limpieza se produzcan en un área limpia, la producción no se reanuda hasta que se haya verificado que el área se ha limpiado de forma adecuada y se haya restablecido el estado ambiental requerido.

5.20. Cuando sea necesario para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, se deben aplicar restricciones en el movimiento de los equipos. En general, los equipos no deben ser trasladados desde áreas de alto riesgo a otras áreas, o entre áreas de alto riesgo (por ejemplo, los equipos utilizados para la manipulación de células procedentes de donantes infectados o para la manipulación de virus oncolíticos). Cuando esto suceda, se deben aplicar medidas adecuadas para evitar el riesgo de contaminación cruzada. El estado de cualificación de los equipos trasladados también debe ser reconsiderado.

6. Documentación

6.1. Principios generales

6.10. Una buena documentación constituye una parte fundamental del sistema de calidad y es un elemento clave de las NCF. El objetivo principal del sistema de documentación utilizado debe ser establecer, controlar, monitorizar y registrar todas las actividades que de forma directa o indirecta pueda afectar a la calidad de los medicamentos. También deben mantenerse los registros necesarios para asegurar la trazabilidad.



- 6.11. Existen dos tipos principales de documentación relevantes para el sistema de garantía de calidad: especificaciones/instrucciones (incluyendo, cuando proceda, requisitos técnicos, Procedimientos Normalizados de Trabajo, (PNTs) y contratos) y registros /informes.
- 6.12. La documentación puede existir en diferentes formatos, incluyendo soporte en papel, formato electrónico, medios fotográficos o grabaciones de vídeo.
- 6.13. Independientemente del formato en el que se mantengan los datos, se deben aplicar controles apropiados para asegurar la integridad de los mismos, incluyendo:
- (i) Aplicación de medidas para proteger los datos contra el daño o la pérdida accidental, por ejemplo mediante métodos como la duplicación o copia de seguridad y la transferencia a otro sistema de almacenamiento.
 - (ii) Aplicación de medidas para proteger los datos contra la alteración o la manipulación no autorizada. Deben incorporarse controles físicos y/o lógicos para limitar el acceso a los sistemas informatizados a las personas autorizadas. Entre los métodos adecuados de prevención del acceso no autorizado al sistema se incluyen, por ejemplo, el uso de llaves, tarjetas de paso, códigos personales con contraseñas, métodos biométricos, o acceso restringido a los equipos informáticos y a las áreas de almacenamiento de datos. El alcance de los controles de seguridad depende de la criticidad del sistema informatizado.
 - (iii) Aplicación de medidas para garantizar la exactitud, integridad, disponibilidad y legibilidad de los documentos a lo largo del período de retención.
- 6.14. El contenido de los documentos no debe ser ambiguo.
- 6.15. Cuando distintas etapas de fabricación se lleven a cabo en diferentes localizaciones bajo la responsabilidad de diferentes personas cualificadas, es aceptable mantener archivos separados limitados a la información relevante para las actividades que se llevan a cabo en las respectivas localizaciones.

6.2. Especificaciones e instrucciones

- 6.16. Las especificaciones de los materiales y del producto terminado y las instrucciones de fabricación están destinadas a garantizar el cumplimiento con los términos de la autorización de comercialización/ ensayo clínico, la consistencia del producto (adecuada a la etapa de desarrollo pertinente), y el nivel de calidad requerido. Por lo tanto, es importante que las especificaciones e instrucciones están documentadas de forma adecuada y que sean lo suficientemente claras y detalladas.
- 6.17. Los documentos que contengan especificaciones e instrucciones (incluidas las modificaciones de los mismos) deberán ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas y debe definirse la fecha de entrada en vigor. Deben adoptarse medidas para garantizar que solo se utilice la versión vigente del documento.



6.18. Las especificaciones y las instrucciones deben re-evaluarse periódicamente durante el desarrollo y posteriormente a la autorización, y se actualizarán según sea necesario. Cada nueva versión debe tener en cuenta los últimos datos, la tecnología actual utilizada, así como los términos de la autorización de comercialización/ensayo clínico. Asimismo, debe permitir la trazabilidad con el documento anterior.

6.19. Las justificaciones de los cambios deben registrarse. Asimismo, se deben investigar y documentar las consecuencias de un cambio en la calidad, seguridad o eficacia del producto y, cuando sea apropiado, en cualquier estudio no clínico o ensayo clínico en curso. Cabe señalar que los cambios en los requisitos de fabricación aprobados como parte de la autorización de comercialización, deben presentarse a las autoridades competentes (procedimiento de variaciones)⁸. Las modificaciones sustanciales en el proceso de fabricación de un ATMP en investigación también requieren la aprobación por parte de las autoridades competentes⁹.

6.20. Como mínimo, debe documentarse lo siguiente:

(i) Especificaciones para materias primas:

- La descripción de las materias primas, incluyendo la referencia al nombre designado y cualquier otra información necesaria para evitar los riesgos de error (por ejemplo, el uso de códigos internos). Además, en el caso de las materias primas de origen biológico, también debe describirse la identificación de las especies y del entorno anatómico a partir del cuál se originan estos materiales.
- Para las materias primas críticas (por ejemplo, suero, factores de crecimiento, enzimas –como tripsina-, citoquinas), los requisitos de calidad para garantizar su idoneidad para el uso previsto, así como los criterios de aceptación (véase la sección 7.2). Deben mantenerse los requisitos de calidad acordados con los proveedores (las expectativas para los ATMPs en investigación se explican en la sección 7.2).
- Las instrucciones para la toma de muestras y análisis, cuando proceda (véanse las secciones 7.2, 12.2 y 12.3).
- Las condiciones de almacenamiento y el período máximo de almacenamiento.
- Las condiciones de transporte y precauciones.

(ii) Especificaciones para los materiales de partida, incluyendo:

⁸Reglamento (CE) Nº 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios (DO L 334 de 12.12.2008, p.7).

⁹ La definición de modificación sustancial está prevista en el Artículo 2.2 (13) del Reglamento (UE) Nº 536/2014.



- La descripción de los materiales de partida, incluyendo cualquier información relevante necesaria para evitar errores (por ejemplo, el uso de códigos internos). Para los materiales de partida de origen humano, la identificación del proveedor y el entorno anatómico del que se originan las células/tejidos/virus (o, en su caso, la identificación de la línea celular, banco de células maestro, lote de siembra) también deben describirse.
 - Los requisitos de calidad para garantizar su idoneidad para el uso previsto, así como los criterios de aceptación (véase la sección 7.3). Deben mantenerse los contratos y los requisitos de calidad acordados con los proveedores.
 - Las instrucciones para la toma de muestras y análisis (véanse las secciones 7.3, 12.2 y 12.3).
 - Las condiciones de almacenamiento y el período máximo de almacenamiento.
 - Las condiciones de transporte y precauciones.
- (iii) Cuando proceda, deben estar disponibles las especificaciones para los productos intermedios y a granel, incluyendo los criterios de liberación y el período máximo de almacenamiento.
- (iv) Especificaciones para los materiales de acondicionamiento primario, incluyendo los criterios de liberación.
- (v) Cuando proceda, especificaciones para otros materiales que se utilicen en el proceso de fabricación y que puedan tener un impacto crítico en la calidad (por ejemplo, los productos sanitarios utilizados en un ATMP combinado, materiales y consumibles que tienen una actividad biológica inherente a través de la cual pueden impactar en las células tales como placas o partículas recubiertas con anticuerpos monoclonales).
- (vi) Definición de lote. Los productos obtenidos a partir de diferentes materiales de partida deben ser considerados como un lote distinto.
- (vii) Instrucciones de fabricación (incluyendo la descripción de los principales equipos que van a utilizarse) y controles en proceso.
- (viii) Especificaciones para los productos terminados, en particular:
- Nombre/identificación del producto.
 - Descripción de la forma farmacéutica.
 - Instrucciones para la toma de muestras y análisis (véanse las secciones 12.2 y 12.3).
 - Los requisitos cualitativos y cuantitativos con los límites de aceptación.
 - Las condiciones de almacenamiento y transporte, así como las precauciones. Cuando proceda, deberá prestarse especial atención a los requisitos en la etapa



de criopreservación (por ejemplo, el ratio de cambio de temperatura durante la congelación o descongelación) para garantizar la calidad del producto.

- La vida útil.
- (ix) Cuando proceda, la estrategia de control para abordar los casos en los que los resultados de los ensayos de los materiales de partida, productos intermedios y/o productos terminados no estén disponibles antes de la liberación del producto (véase la sección 11.3.2).
- (x) Instrucciones de acondicionamiento para cada producto. Debe prestarse especial atención para garantizar la trazabilidad del producto. Cabe señalar que, para los ATMPs autorizados, el código de identificación de la donación recibido del Establecimiento de Tejidos/Centro de Transfusión debe incluirse en el acondicionamiento exterior o, cuando no haya acondicionamiento exterior, en el acondicionamiento más inmediato. En los artículos 11 y 12 del Reglamento (CE) N° 1394/2007 se establecen otros requisitos sobre etiquetado.

ATMPs en investigación: Expediente de especificaciones del producto

- 6.21. En el caso de los ATMPs en investigación, el nivel de detalle de las especificaciones y las instrucciones debe adaptarse al tipo de producto y a la etapa de desarrollo. Teniendo en cuenta la evolución/refinamiento del proceso de fabricación y de los controles de calidad que es típico de los productos en investigación, es importante que el nivel de documentación sea suficiente para permitir la identificación de las características específicas de cada lote. Cabe señalar también que una caracterización deficiente del producto puede dificultar la aceptación de los resultados del ensayo clínico a efectos de obtener una autorización de comercialización.
- 6.22. Cuando los productos estén enmascarados, además de las especificaciones e instrucciones, el expediente de especificaciones del producto debe contener la documentación adecuada del sistema utilizado para garantizar el enmascaramiento. Dicho sistema debe garantizar que se consiga y se mantenga el enmascaramiento, permitiendo la identificación del producto cuando sea necesario. La eficacia de los procedimientos de enmascaramiento debe verificarse.
- 6.23. También debe mantenerse una copia de la orden de fabricación y una copia de la etiqueta aprobada como parte del expediente de especificaciones del producto. Como el expediente de especificaciones del producto está normalmente sujeto a cambios, se prestará atención, en la orden de fabricación, a la identificación de la versión a la que el fabricante debe adherirse.
- 6.24. La información que figura en el expediente de especificaciones del producto debe ser la base para la evaluación de la idoneidad para la certificación y la liberación de un



determinado lote por la persona cualificada y, por consiguiente, ésta debe tener acceso a dicha información

6.3. Registros/informes

6.25. Los registros proporcionan evidencia de que las especificaciones/instrucciones pertinentes se han cumplido. Los registros deben realizarse o completarse en el momento en el que se lleva a cabo cada actividad. Cualquier modificación de un registro debe ser aprobada, firmada y fechada por las personas autorizadas.

6.26. El nivel de documentación variará en función del producto y de la etapa de desarrollo. Los registros deben permitir trazar la historia completa de cada lote. Además, los registros/informes deben ser la base para la evaluación de la idoneidad para la certificación y la liberación de un determinado lote. Como mínimo, se debe documentar lo siguiente:

- (i) Registros de recepción de cada entrega de materias primas, materiales de partida, graneles, productos intermedios, así como de materiales de acondicionamiento primario. Los registros de la recepción deben incluir:
 - denominación del material en el albarán de entrega y en los envases, así como cualquier denominación interna y/o código interno si es apropiado;
 - nombre del proveedor y del fabricante;
 - lote del proveedor o número de referencia;
 - cantidad total recibida;
 - fecha de recepción;
 - número único de recepción asignado después de la misma; y
 - cualquier comentario relevante.
- (ii) Debe conservarse un protocolo de producción por cada lote procesado; deberá contener la siguiente información:
 - nombre del producto y número de lote;
 - las fechas y horas de comienzo, de las etapas intermedias críticas y de finalización de la producción;
 - cantidades y número de lote de cada material de partida ;
 - cantidades y número de lote de las materias primas críticas;



- Cuando proceda, cantidades y número de lote de otros materiales que se utilicen en el proceso de fabricación y que puedan tener un impacto crítico en la calidad (por ejemplo, productos sanitarios utilizados en un ATMP combinado, materiales y consumibles que tienen una actividad biológica inherente a través del cual pueden impactar en las células tales como placas o partículas recubiertas con anticuerpos monoclonales);
 - confirmación de que se ha realizado un despeje de línea antes de iniciar las operaciones de fabricación;
 - identificación (por ejemplo, por medio de iniciales o de otro sistema adecuado) del operario que ha realizado cada uno de los pasos significativos y, cuando proceda, de la persona que ha comprobado esas operaciones;
 - un registro de los controles en proceso;
 - identificación de la sala limpia y de los principales equipos utilizados;
 - el rendimiento de producto obtenido en las etapas relevantes de fabricación; y
 - comentarios sobre problemas especiales incluyendo detalles, con autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones de fabricación.
- (iii) Resultados de los ensayos de liberación.
- (iv) Registros de la monitorización ambiental.
- (v) Programa de estabilidad en curso de acuerdo con la sección 12.4 (para ATMPs autorizados).
- (vi) Se deben registrar los resultados de las autoinspecciones. Los informes deben contener todas las observaciones realizadas durante las inspecciones y, en su caso, las propuestas de medidas correctoras. También deben registrarse las conclusiones sobre las acciones tomadas posteriormente.

6.27. Cualquier desviación debe ser registrada e investigada, y deben tomarse medidas correctoras adecuadas.

6.4. Otra documentación

6.28. Debe existir documentación adecuada sobre políticas y procedimientos que deben ser aplicados por el fabricante con el fin de salvaguardar la calidad del producto, incluyendo:

- (i) Cualificación de locales y equipos.
- (ii) Validación del proceso de fabricación (las expectativas para los ATMPs en investigación se describen en la sección 10.3).
- (iii) Validación de métodos analíticos relevantes.



- (iv) Mantenimiento y calibración de equipos.
- (v) Procedimientos de limpieza.
- (vi) Monitorización ambiental.
- (vii) Investigaciones de desviaciones y no-conformidades
- (viii) Procedimientos para la gestión de las reclamaciones de calidad y la retirada de productos.

6.29. Debe disponerse de cuadernos de registro (logbooks) para los equipos utilizados en operaciones críticas de fabricación y control.

6.30. La documentación sobre las políticas y procedimientos anteriores debe ajustarse a la etapa de desarrollo. La documentación para los ensayos clínicos en fase I y I/II puede ser más limitada, pero se espera que se vaya ampliando en las fases posteriores del desarrollo.

6.31. Se debe preparar una memoria técnica para cada planta que intervenga en la fabricación de los ATMPs autorizados. La memoria técnica debe proporcionar una descripción muy detallada de las instalaciones, las actividades realizadas en la planta y el sistema de calidad aplicado¹⁰.

6.5. Conservación de documentos

6.32. Sin perjuicio de lo dispuesto en la sección 6.6, la documentación de un lote (es decir, documentos del protocolo de producción del lote, resultados de los ensayos de liberación, así como, cuando aplique, cualquier dato sobre desviaciones relacionadas con el producto) tiene que conservarse hasta un año después de la fecha de caducidad del lote al que está asociada o, al menos, hasta cinco años después de la certificación del lote por la Persona Cualificada (QP), el periodo que sea mayor. Para los medicamentos en investigación, la documentación del lote tiene que conservarse durante al menos cinco años después de la finalización o la interrupción formal del último ensayo clínico en el que se ha usado el lote.

6.33. Es aceptable que algunos de los datos referentes a la documentación del lote se conserven en un archivo separado, siempre que estén fácilmente disponibles y que estén claramente relacionados con el lote correspondiente.

6.34. La documentación crítica, incluidos los datos primarios (por ejemplo relativos a la validación o la estabilidad), que respaldan la información de la autorización de comercialización, deben conservarse mientras la autorización siga vigente. Sin embargo, puede considerarse aceptable retirar cierta documentación (por ejemplo, datos primarios que respaldan

¹⁰ Los fabricantes de ATMPs pueden seguir los principios establecidos en la [Guía sobre el contenido de la memoria técnica de fabricantes e importadores de medicamentos y principios activos](#) que está basada en el documento de la PIC/S "Explanatory notes for Industry on the preparation of a site master file", publicado en el Volumen 4 en Eudralex (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf).



informes de validación o informes de estabilidad) cuando los datos hayan sido reemplazados por un nuevo conjunto completo de datos. Se debe documentar una justificación para esto y deben tenerse en cuenta los requisitos de conservación de la documentación del lote.

6.6. Trazabilidad de datos

6.35. Se debe crear un sistema que permita el seguimiento bidireccional de las células/tejidos contenidos en los ATMPs desde el momento de la donación, pasando por la fabricación hasta la entrega del producto terminado al receptor. Dicho sistema, que podrá ser manual o electrónico, debe establecerse desde el inicio de la fabricación de lotes para uso clínico.

6.36. De acuerdo al artículo 15 del Reglamento 1394/2007, la información de la trazabilidad debe abarcar también las materias primas y todas las sustancias que entren en contacto con las células o los tejidos. Esta sección describe el tipo y la cantidad de datos que deben generarse y conservarse por parte de los fabricantes de los ATMPs.

6.37. El fabricante debe asegurarse de que los siguientes datos se conservan durante un mínimo de 30 años a partir de la fecha de caducidad del producto, a menos que haya un período más largo previsto en la autorización de comercialización:

- (i) Código de identificación de la donación recibido del Establecimiento de Tejidos/Centro de Transfusión. En el caso de células y tejidos que no estén cubiertos por la Directiva 2004/23/CE¹¹ o la Directiva 2002/98/CE¹², tales como por ejemplo, las líneas celulares o los bancos de células establecidos fuera de la Unión Europea, debe conservarse la información que permita la identificación del donante.
- (ii) Código interno (u otro sistema de identificación) generado por el fabricante para identificar inequívocamente las células/tejidos utilizados como materiales de partida durante todo el proceso de fabricación, hasta el momento de la liberación del lote. El fabricante debe asegurar que siempre se puede establecer el vínculo entre el código interno y el código de identificación de la donación. Para los materiales de partida que no estén cubiertos por la Directiva 2004/23/CE o la Directiva 2002/98/CE, se debe garantizar que siempre puede establecerse un vínculo entre el código interno y la identificación del donante.
- (iii) Identificación (incluido el número de lote) de las materias primas críticas y de otras sustancias que entren en contacto con las células o tejidos utilizadas como materiales

¹¹ Directiva 2004/23 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos (DO L 102 de 7.04.2004, p.48).

¹² Directiva 2002/98 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de enero de 2003, por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE (DO L 33 de 8.2.2003, p.30).



de partida que puedan tener un impacto significativo en la seguridad de los ATMPs terminados (por ejemplo, reactivos de origen biológico, soportes, matrices). Para los materiales biológicos, también debe describirse la identificación del proveedor, la especie y el entorno anatómico de partida.

- (iv) Cuando proceda, identificación (incluido el número de lote) de todas las demás sustancias activas contenidas en los ATMPs.

6.38. Cuando se utilicen células xenogénicas como materiales de partida para los ATMPs, la información que permita la identificación del animal donante debe conservarse durante 30 años.

6.39. Los datos de trazabilidad debe mantenerse como documentos auditables. Se acepta que se mantengan fuera de los registros de fabricación del lote, siempre que estén fácilmente disponibles y estén vinculados de forma inequívoca con el medicamento en cuestión. El sistema de almacenamiento debe garantizar que se pueda acceder de forma rápida a los datos de trazabilidad, en caso de que haya una reacción adversa del paciente.

6.40. Por medio de un acuerdo escrito, la responsabilidad sobre la conservación de los datos de trazabilidad puede transferirse al titular de la autorización de comercialización/promotor.

7. Materiales de partida y materias primas

7.1 Principios generales

7.10. La calidad de los materiales de partida y las materias primas es un factor clave a considerar en la producción de los ATMPs. Deberá prestarse especial atención para evitar la contaminación y minimizar, tanto como sea posible, la variabilidad de los materiales de partida y de las materias primas. Las especificaciones relacionadas con el producto (como las contenidas en las monografías de la Farmacopea, la autorización de comercialización/ensayo clínico), indicarán cuándo y en qué fase las sustancias y los materiales pueden contener un nivel definido de carga biológica o tienen que ser estériles. Antes de su introducción en el proceso de fabricación, debe verificarse su conformidad con los requisitos pertinentes.

7.11. El uso de antimicrobianos puede ser necesario para reducir la carga biológica asociada con la obtención de tejidos y células vivos. Sin embargo, se hace hincapié en que el uso de antimicrobianos no sustituye el requisito de una fabricación aséptica. Cuando se utilicen antimicrobianos, deben eliminarse lo antes posible, a menos que su presencia en el producto terminado esté específicamente contemplada en la autorización de comercialización/ ensayo clínico (por ejemplo, antibióticos que forman parte de la matriz del producto terminado). Además, es importante asegurar que los antibióticos o antimicrobianos no interfieran en el ensayo de esterilidad, y que no estén presentes en el producto



terminado (salvo que esté específicamente contemplado en la autorización de comercialización/ensayo clínico).¹³

7.2. Materias primas

- 7.12. Las materias primas deberán ser de calidad adecuada teniendo en cuenta su uso previsto. En particular, se debe demostrar que las propiedades de promoción de crecimiento de los medios de cultivo son adecuadas al uso al que están destinados.
- 7.13. En la medida de lo posible, las materias primas utilizadas en la fabricación de los ATMPs deben tener en cuenta la monografía de *Ph. Eur 5.2.12 «General chapter on raw materials of biological origin for the production of cell based and gene therapy medicinal products»*. A pesar de que las materias primas deben ser de calidad farmacéutica, se reconoce que, en algunos casos, sólo están disponibles materiales en investigación. Los riesgos de utilizar materiales en investigación deben entenderse (incluidos los riesgos relativos a la continuidad del suministro cuando se fabriquen mayores cantidades de producto). Además, se debe garantizar la idoneidad de dichas materias primas para el uso previsto, incluso – cuando sea apropiado– por medio de ensayos (por ejemplo, ensayo de funcionalidad, ensayo de seguridad).
- 7.14. Las especificaciones de las materias primas deben establecerse como se explica en la sección 6.2. En el caso de materias primas críticas, las especificaciones deben incluir los requisitos de calidad para asegurar la idoneidad para su uso previsto, así como los criterios de aceptación. Para los ATMPs autorizados, estos requisitos de calidad deben acordarse con el proveedor(es) («especificaciones acordadas»). Para los ATMPs en investigación, las especificaciones técnicas para las materias primas críticas deben acordarse con los proveedores, siempre que sea posible. La evaluación de si una materia prima específica es crítica debe ser realizada por el fabricante (o, en su caso, por el promotor o el titular de autorización de comercialización), teniendo en cuenta los riesgos específicos. Las decisiones adoptadas deben estar documentadas. Las especificaciones acordadas deben cubrir aspectos de la producción, análisis y control, y otros aspectos de la manipulación y distribución, cuando proceda. Las especificaciones establecidas deberán estar de acuerdo con los términos de la autorización de comercialización/ensayo clínico.
- 7.15. El fabricante del ATMP debe verificar que los materiales del proveedor cumplen las especificaciones acordadas. El nivel de supervisión y la realización de pruebas adicionales por parte del fabricante del ATMP deben ser proporcionales a los riesgos planteados por los materiales individuales. Es aceptable confiar en el certificado de análisis del proveedor si todos los riesgos son debidamente comprendidos y se establecen medidas para eliminar o mitigar los riesgos a un nivel aceptable (por ejemplo, mediante la cualificación de los proveedores). Para las materias primas que estén autorizadas como medicamentos en la

¹³ El capítulo 2.6.1 de la Farmacopea Europea sobre el ensayo de esterilidad describe el uso de sustancias neutralizantes para productos que contengan antibióticos.



UE (por ejemplo, citoquinas, albúmina sérica humana, proteínas recombinantes) no se requiere el certificado de análisis del proveedor. Cuando estén disponibles, se recomienda el uso de medicamentos autorizados.

- 7.16. Debe evaluarse el riesgo de contaminación de las materias primas de origen biológico durante su paso por la cadena de suministro, con especial énfasis en la seguridad viral y microbiana y en las encefalopatías espongiformes transmisibles. Se requiere cumplir con la última versión de la directriz para la minimización del riesgo de transmisión de agentes de encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos de uso humano y veterinario¹⁴. Cuando exista un riesgo potencial de contaminación por micoplasma asociado con una materia prima, el fabricante del ATMP debe filtrar el material antes de su uso (filtro de 0,1 µm), a menos que el proveedor de la materia prima certifique que el material ha sido analizado y está libre de micoplasma.
- 7.17. También debe tenerse en cuenta el riesgo de contaminación procedente de otros materiales que entran en contacto directo con el equipo de fabricación o con el producto (como los medios utilizados en las pruebas de simulación del proceso y los lubricantes que pueden estar en contacto con el producto).
- 7.18. Las materias primas en el área de almacenamiento deben etiquetarse de forma adecuada. En las etiquetas de las materias primas críticas deberá figurar, al menos, la siguiente información:
- (i) el nombre designado del producto y el código interno de referencia (si procede);
 - (ii) un número de lote asignado en la recepción;
 - (iii) las condiciones de almacenamiento;
 - (iv) el estado del contenido (por ejemplo, en cuarentena, en análisis, liberado, rechazado);
 - (v) una fecha de caducidad o una fecha a partir de la cual es necesario repetir el análisis.
- 7.19. Cuando se utilicen sistemas de almacenamiento completamente informatizados, toda la información mencionada en el punto anterior no tiene por qué estar necesariamente de forma legible en la etiqueta. El uso de sistemas automatizados (por ejemplo, el uso de códigos de barras) es admisible
- 7.20. Solo deben utilizarse materias primas que hayan sido liberadas por la persona responsable del control de calidad.

¹⁴ Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev.3)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf.



7.21. El fabricante del ATMP debe establecer medidas adecuadas para garantizar la trazabilidad de las materias primas críticas con el fin de facilitar la retirada de productos en caso necesario.

7.3. Materiales de partida

7.22. La donación, la obtención y el análisis de las células y tejidos humanos utilizados como materiales de partida debe ser conforme con la Directiva 2004/23/CE. Para las células derivadas de sangre también es aceptable el cumplimiento con la Directiva 2002/98/CE relativa a la donación, la obtención y el análisis. Debe verificarse la acreditación, designación, autorización o licencia del proveedor de los materiales de partida según lo dispuesto en la legislación arriba mencionada.

7.23. Cuando las células/tejidos utilizados estén fuera del ámbito de aplicación de la Directiva 2004/23/CE o -cuando sea apropiado- de la Directiva 2002/98 (por ejemplo, líneas celulares/bancos de células establecidos fuera de la UE, o células obtenidas antes de la entrada en vigor de las mismas), el fabricante del ATMP (o, en su caso, el promotor o el titular de la autorización de comercialización), debe adoptar las medidas oportunas para asegurar la calidad, seguridad y trazabilidad de dichas células/tejidos de conformidad con los términos de la autorización de comercialización/ensayo clínico.

7.24. El fabricante del ATMP (o, en su caso, el promotor o el titular de la autorización de comercialización) debe establecer los requisitos de calidad de los materiales de partida (especificaciones) que deben acordarse con el proveedor(es). Estas especificaciones acordadas deben cubrir aspectos de la producción, análisis y control, almacenamiento y otros aspectos de la manipulación y distribución, cuando proceda. Dependiendo de las características del producto, pueden requerirse pruebas adicionales a las previstas en la Directiva 2004/23/CE (o -cuando sea apropiado- Directiva 2002/98/CE). Las especificaciones acordadas deben estar de acuerdo con los términos de la autorización de comercialización/ensayo clínico.

7.25. El fabricante del ATMP debe verificar que los materiales del proveedor cumplen las especificaciones acordadas. El nivel de supervisión y la realización de pruebas adicionales por parte del fabricante del ATMP deben ser proporcionales a los riesgos planteados por los materiales individuales.

7.26. Los Centros de Transfusión y los Establecimiento de Tejidos autorizados y supervisados de acuerdo con la Directiva 2002/98/CE o la Directiva 2004/23/CE no requieren auditorías adicionales por parte del fabricante del ATMP en relación con el cumplimiento de los requisitos sobre donación, obtención y análisis establecidos en virtud de la legislación nacional del Estado miembro en el que esté situado el Establecimiento de Tejidos/Centro de Transfusión. Sin embargo, se recomienda que el acuerdo entre el fabricante del ATMP y el Establecimiento de Tejidos/Centro de Transfusión prevea la posibilidad de que el fabricante del ATMP audite al Establecimiento de Tejidos/Centro de Transfusión. Además, si las especificaciones acordadas prevén requisitos que impliquen que el Establecimiento de



Tejidos/Centro de Transfusión deba llevar a cabo actividades adicionales a las autorizadas y supervisadas por la autoridad competente de conformidad con la Directiva 2002/ 98/CE o de la Directiva 2004/ 23/CE (por ejemplo, ensayos adicionales), debe llevarse a cabo una supervisión adecuada en relación con los requisitos adicionales.

- 7.27. Además de las especificaciones para los materiales de partida, el acuerdo entre el fabricante del ATMP (o, en su caso, el promotor o titular de autorización de comercialización) y el proveedor (incluidos los Establecimientos de Tejidos/Centros de Transfusión) debe contener disposiciones claras sobre la transmisión de información relativa a los materiales de partida, en particular, sobre los resultados de los ensayos realizados por el proveedor, los datos de trazabilidad, y la transmisión de información sobre la salud del donante que pueden estar disponibles después de la entrega del material de partida y que pueden tener un impacto en la calidad o la seguridad de los ATMPs fabricados a partir de dichos materiales.
- 7.28. Debe evaluarse el riesgo de contaminación de los materiales de partida durante su paso por la cadena de suministro, con especial énfasis en la seguridad viral y microbiana y en la encefalopatía espongiforme transmisible. Se requiere cumplir con la última versión de la Directriz para la minimización del riesgo de transmisión de agentes de Encefalopatía Espongiforme Animal a través de medicamentos de uso humano y veterinario
- 7.29. Solo deben utilizarse materiales de partida que hayan sido liberados por la persona responsable del control de calidad.
- 7.30. Cuando los resultados de los ensayos necesarios para liberar los materiales de partida conlleven mucho tiempo (por ejemplo, el test de esterilidad), se puede permitir el procesado de los materiales de partida antes de que los resultados de los ensayos estén disponibles. El riesgo de utilizar un material potencialmente rechazado y su impacto potencial en otros lotes debe ser claramente evaluado y comprendido. En tales casos, el producto terminado solo debe liberarse si los resultados de esos ensayos son satisfactorios, a menos que se apliquen las medidas apropiadas de mitigación del riesgo (véase también la sección 11.3.2).
- 7.31. Los materiales de partida en el área de almacenamiento deben etiquetarse de forma adecuada. En las etiquetas deberá figurar, al menos, la siguiente información:
- (i) el nombre designado del producto y el código interno de referencia (si procede);
 - (ii) un número de lote asignado en la recepción;
 - (iii) las condiciones de almacenamiento;
 - (iv) el estado del contenido (por ejemplo, en cuarentena, en análisis, liberado, rechazado);
 - (v) una fecha de caducidad o una fecha a partir de la cual es necesario repetir el análisis
- 7.32. Cuando se utilicen sistemas de almacenamiento completamente informatizados, toda la información mencionada en el punto anterior no tiene por qué estar necesariamente de



forma legible en la etiqueta. El uso de sistemas automatizados (por ejemplo, el uso de códigos de barras) es admisible.

Procesamiento de materiales de partida

- 7.33. La calidad de los ATMPs depende de la calidad de los materiales de partida. Las células y los tejidos de origen humano deberán cumplir con los requisitos de donación, obtención y análisis previstos en la Directiva 2004/23/CE o –cuando proceda- en la Directiva 2002/98/CE. La fabricación/procesamiento posterior, debe tener lugar en un entorno de NCF.
- 7.34. Sin embargo, cuando se necesiten pasos como el lavado o la preservación para que las células/tejidos estén disponibles, estos pasos también pueden llevarse a cabo en el Establecimiento de Tejidos/Centro de Transfusión bajo los requisitos de la Directiva 2004/23/CE o –cuando sea apropiado- de la Directiva 2002/98/CE.
- 7.35. En casos excepcionales, puede ser aceptable que la fabricación de un ATMP empiece a partir de células o tejidos ya disponibles en los que algunas fases iniciales de fabricación/procesamiento se hayan realizado fuera de un entorno de NCF, siempre que sea imposible sustituir estos materiales por otros que cumplan con las NCF. El uso de células que hayan sido separadas/aisladas y conservadas fuera de un entorno de NCF para la fabricación de un ATMP debe seguir siendo excepcional y solo es posible si se lleva a cabo un análisis del riesgo para identificar los análisis necesarios para garantizar la calidad del material de partida. La responsabilidad global de la calidad -así como su impacto en el perfil de seguridad y eficacia del producto- recae en el fabricante del ATMP (y/o, en su caso, en el promotor o en el titular de autorización de comercialización), incluso cuando las actividades se hayan subcontratado. La liberación de esas células/tejidos para su uso en el proceso de fabricación debe ser realizada por la persona responsable de control de calidad después de verificar la calidad y seguridad de las mismas. Además, las autoridades competentes deben estar de acuerdo con la estrategia de control en el contexto de la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización/ensayo clínico.
- 7.36. En el caso de los vectores y plásmidos utilizados como materiales de partida para la fabricación de medicamentos de terapia génica, los principios de las NCF son aplicables desde el sistema de banco utilizado para la fabricación del vector o del plásmido utilizado para la transferencia de genes.

Consideraciones adicionales para células y tejidos xenogénicos:

- 7.37. El uso de células/tejidos xenogénicos en la fabricación de los ATMPs presenta riesgos adicionales de transmisión a humanos de patógenos conocidos y desconocidos, incluyendo el riesgo potencial de introducir nuevas enfermedades infecciosas. Por lo tanto, la selección de los animales donantes debe estar estrictamente controlada. Los animales de origen/donantes deben estar sanos, libres de patógenos específicos (del inglés, specific pathogen free, SPF) y criados en condiciones SPF incluyendo la vigilancia de su salud. Los animales de origen/donantes deben haber sido criados en cautividad (instalaciones barrera)



específicamente diseñada para este propósito. En la fabricación de los ATMPs, no es aceptable el uso de células ni tejidos xenogénicos procedentes de animales salvajes o de mataderos. Del mismo modo no deben utilizarse células ni tejidos de animales fundadores.

- 7.38. Deben implantarse las medidas adecuadas para identificar y prevenir incidentes que afecten negativamente a la salud de los animales de origen/donantes o que puedan impactar negativamente en la instalación barrera o en el estado SPF de los animales de origen/donantes. Además del cumplimiento con las regulaciones sobre las encefalopatías espongiiformes transmisibles, deben monitorizarse y registrarse otros agentes adventicios que son motivo de preocupación (zoonosis, enfermedades de origen animal). Debe contarse con asesoramiento especializado para establecer el programa de monitorización.
- 7.39. Los casos de enfermedad que tengan lugar en el ganado deben investigarse con respecto a la idoneidad de los animales que están en contacto con ellos, para su uso continuado (en fabricación, como fuentes de materiales de partida y materias primas, en control de calidad y en ensayos de seguridad). Las decisiones tomadas deben estar documentadas. Debe existir un procedimiento de revisión retrospectiva que describa el proceso de toma de decisiones sobre la idoneidad continuada de la sustancia activa biológica o medicamento biológico en los que las células/tejidos de origen animal se hayan utilizado o incorporado. Este proceso de toma de decisiones puede incluir el reanálisis de las muestras de retención de extracciones anteriores del mismo animal donante (cuando sea posible) para determinar cuál fue la última donación negativa.
- 7.40. El periodo de retiro de los agentes terapéuticos usados en el tratamiento de los animales de origen /donantes tiene que estar documentado y debe usarse para determinar la retirada de esos animales del programa durante periodos de tiempo definidos.

8. Sistema de lotes de siembra y de banco de células

- 8.10. Se recomienda utilizar el sistema de lotes de siembra/bancos de células maestros y de trabajo para productos alogénicos que no requieran compatibilidad entre donante y paciente. Sin embargo, el establecimiento de estos lotes de siembra/bancos de células no es obligatorio.
- 8.11. Cuando se utilicen lotes de siembra y bancos de células, incluidas las generaciones de los maestros y de trabajo, éstos deben establecerse bajo condiciones adecuadas, incluyendo el cumplimiento con las NCF según lo dispuesto en las presentes Directrices. Esto debe incluir un ambiente adecuadamente controlado para proteger al lote de siembra y al banco de células y al personal que los maneja. Durante el establecimiento del lote de siembra y del banco de células, no debe manejarse de forma simultánea en la misma área ningún otro material vivo o infeccioso (por ejemplo, virus o líneas celulares).
- 8.12. El número de generaciones (duplicaciones, pases) debe ser coherente con las especificaciones contenidas en la autorización de comercialización/ensayo clínico.



- 8.13. En las etapas anteriores a la generación del lote de siembra o banco de células maestro, debe disponerse de documentación que evidencie la trazabilidad, incluyendo los temas relacionados con los componentes utilizados durante el desarrollo que puedan afectar la seguridad del producto (por ejemplo, reactivos de origen biológico) desde su origen y desarrollo genético, si aplica.
- 8.14. Sin embargo, se reconoce que la información completa puede no estar disponible para los lotes de siembra y los bancos de células establecidos en el pasado (es decir, antes de la entrada en vigor del Reglamento nº 1394/2007). El uso de materiales de partida procedentes de dichos lotes de siembra/bancos de células solo puede aceptarse en casos excepcionales y siempre que exista una amplia caracterización para compensar la falta de información. Además, las autoridades competentes deben estar de acuerdo con la estrategia en el contexto de la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización/ensayo clínico.
- 8.15. Los ensayos de seguridad del banco de células y su caracterización son importantes para mantener una consistencia lote a lote y para evitar la contaminación con agentes adventicios. Los lotes de siembra y los bancos de células deben almacenarse y utilizarse de forma que se minimicen los riesgos de contaminación o alteración (por ejemplo, almacenados en fase de vapor de nitrógeno líquido en contenedores sellados). Las medidas de control para el almacenamiento de diferentes siembras/ células en la misma área o equipo deben prevenir las confusiones y tener en cuenta la naturaleza infecciosa de los materiales para prevenir la contaminación cruzada.
- 8.16. Los contenedores para el almacenamiento deben estar sellados, claramente etiquetados y mantenidos a una temperatura adecuada. Debe mantenerse un inventario de las existencias. La temperatura de almacenamiento debe monitorizarse de forma continua y se deben conservar registros. Dependiendo de la criticidad, se debe considerar el uso de sistemas de alarma. Cuando se utilice, el nivel de nitrógeno líquido también debe monitorizarse. Las desviaciones respecto a los límites establecidos y las acciones correctoras y preventivas tomadas deben registrarse.
- 8.17. Después del establecimiento de los bancos de células y de los lotes de siembra viral y maestro, deben seguirse los procedimientos de cuarentena y liberación. Debe documentarse la estabilidad y la recuperación de los bancos y las siembras y los registros se deben conservar de forma que permitan una evaluación de tendencias. En el caso de los ATMPs en investigación, es aceptable un enfoque gradual. Así pues, los datos de estabilidad preliminares (por ejemplo, procedentes de fases tempranas de desarrollo o de modelos celulares adecuados) deben estar disponibles antes de que el producto sea utilizado en un ensayo clínico y los datos de estabilidad deben ir desarrollándose con datos reales a medida que el ensayo clínico avanza.
- 8.18. Los recipientes que salen de la unidad de criopreservación solo pueden volver a almacenarse si se puede documentar que se han mantenido las condiciones adecuadas.



8.19. El acceso a los bancos de células debe limitarse al personal autorizado.

Stock de Células

8.20. Los productos a base de células a menudo se generan a partir de un stock de células obtenidas a partir de un número limitado de pases. Al contrario que en el sistema de dos niveles de bancos de células maestro y de trabajo, el número de pases desde un stock de células está limitado por el número de alícuotas obtenidas después de la expansión y no cubre el ciclo de vida completo del producto. Los cambios en el stock de células (incluida la introducción de células procedentes de nuevos donantes) deben abordarse en la autorización de comercialización/ensayo clínico y debe cumplirse las condiciones recogidas en dichas autorizaciones.

8.21. Es deseable dividir los stocks, y almacenarlos en diferentes ubicaciones para minimizar el riesgo de pérdida total. Los controles en las distintas localizaciones deben aportar las garantías explicadas en los párrafos anteriores.

8.22. Cuando se utilicen stocks de células, la manipulación, el almacenamiento y la liberación de células deben hacerse de acuerdo con los principios expuestos anteriormente para los bancos de células.

Stocks de células/stocks de bancos y siembras virales establecidos fuera de las NCF antes de la entrada en vigor del Reglamento (CE) N° 1394/2007

8.23. El establecimiento de nuevos stocks de células/stocks de bancos y siembras virales debe realizarse de conformidad con las NCF. En casos excepcionales y justificados, puede ser posible aceptar el uso de stocks de células/stocks de bancos y siembras virales que se generaron antes de la entrada en vigor del Reglamento 1394/2007 sin cumplir plenamente con los requisitos de las NCF. En estos casos, se debe llevar a cabo un análisis de riesgos para identificar los requisitos a nivel de ensayos necesarios para garantizar la calidad del material de partida. En todos los casos, la responsabilidad global de la calidad -así como del impacto de esta circunstancia sobre el perfil de seguridad y eficacia del producto - recae en el fabricante del ATMP y/o -cuando proceda- en el promotor o titular de autorización de comercialización.

8.24. La utilización de materiales de partida procedentes de stocks de células/stocks de bancos y siembras virales antes de la entrada en vigor del Reglamento 1394/2007 fuera de las condiciones que establecen las NCF, debe ser aprobada por las autoridades competentes en el contexto de la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización/ensayo clínico.



9. Producción

9.1 Principios generales

9.10. Las operaciones de producción, incluyendo el llenado, acondicionamiento y, cuando proceda, la criopreservación, deben seguir procedimientos claramente definidos diseñados para garantizar la calidad del producto, una producción consistente (adecuada a la etapa de desarrollo pertinente), y para cumplir con los requisitos establecidos en la autorización de fabricación y comercialización/ autorización de ensayo clínico pertinente.

9.11. En el caso de los ATMPs en investigación, el conocimiento y entendimiento del producto puede ser limitado, en particular en las fases tempranas de los ensayos clínicos (fase I y I/II). Por lo tanto el proceso de fabricación (incluidos los controles de calidad), puede necesitar adaptarse a lo largo del desarrollo del proceso. En las fases tempranas del desarrollo, es crítico controlar y documentar minuciosamente el proceso de fabricación. Se espera que el proceso de fabricación y los controles de calidad sean más precisos a medida que avance el desarrollo.

9.12. Los procesos de fabricación y sus estrategias de control deben revisarse con regularidad, y deben mejorarse según proceda. Aunque esto es especialmente importante durante las fases tempranas de los ensayos clínicos, también lo es considerar los pasos necesarios para reducir la variabilidad del proceso y mejorar la reproducibilidad en las distintas etapas del ciclo de vida.

9.13. Cuando se adopte una nueva fórmula o proceso de fabricación, se deben tomar medidas para demostrar su idoneidad. Deben tenerse en cuenta, antes de su aplicación, los efectos de los cambios en la producción en relación con la calidad del producto terminado y con la producción consistente (adecuada a la etapa de desarrollo pertinente). Cualquier cambio en la fórmula o método de fabricación debe ser gestionado de acuerdo con los principios establecidos en la sección 6.2.

9.14. En la medida de lo posible, debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Si ocurre una desviación, debe aprobarse por escrito por una persona responsable, (tras haberse evaluado su impacto en la calidad, seguridad y eficacia), con la participación de la persona cualificada cuando proceda. Las desviaciones deben investigarse para identificar la causa raíz y aplicar las medidas correctoras y preventivas, según proceda.

9.2 Manipulación de materiales y productos recibidos

9.15. Toda manipulación de materiales y productos, (tales como recepción y cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado y acondicionamiento) debe realizarse conforme a procedimientos o instrucciones escritas y, en su caso, registrarse. La estrategia de control debe ser adecuada teniendo en cuenta los riesgos.



- 9.16. Todos los materiales entrantes se deben comprobar para asegurar que el envío se corresponde con el pedido. Los requisitos específicos para las materias primas y los materiales de partida se describen en la sección 7. Para otros materiales, se acepta la confianza en la documentación suministrada por terceros (por ejemplo, el proveedor) siempre que todos los riesgos sean debidamente comprendidos y que se apliquen las medidas adecuadas para eliminar o mitigar los riesgos a un nivel aceptable (por ejemplo, cualificación de proveedores). Cuando sea necesario, se debe considerar la necesidad de verificar la identidad y/o la realización de ensayos.
- 9.17. Los materiales entrantes y los productos terminados deben permanecer en cuarentena, física o administrativa, inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que hayan sido liberados para su uso o distribución.
- 9.18. Los productos intermedios y a granel adquiridos como tales deben ser liberados por el personal responsable de control de calidad antes de que puedan ser utilizados en producción, después de verificar que cumplen con las especificaciones pertinentes.
- 9.19. Todos los materiales y productos deben almacenarse en condiciones adecuadas para garantizar la calidad y de forma ordenada para permitir la separación de lotes y la rotación de existencias. Se prestará especial atención a la aplicación de medidas apropiadas para prevenir mezclas de productos autólogos y otros productos personalizados (por ejemplo, los productos destinados a pacientes específicos).
- 9.20. En todo momento durante el proceso, todos los materiales, envases a granel, piezas importantes de los equipos y, en su caso, salas utilizadas, deben etiquetarse o identificarse de otro modo, haciendo referencia al producto o material que se esté procesando, su potencia (cuando sea aplicable) y número de lote. Cuando proceda, esta indicación debe mencionar también la etapa de producción.
- 9.21. Las etiquetas aplicadas a los envases, equipos o locales deben ser claras e inequívocas. Además del texto en las etiquetas, a menudo es útil utilizar colores para indicar la situación (por ejemplo, en cuarentena, aceptado, rechazado, limpio). Se debe verificar la compatibilidad de las etiquetas con las condiciones de almacenamiento o procesamiento (por ejemplo, temperaturas de almacenaje ultra bajas, baño de agua, etc.).
- 9.22. Los envases deben limpiarse cuando sea necesario. Los desperfectos en los envases y cualquier otro problema que pueda afectar de manera adversa a la calidad de un material deben investigarse, registrarse y comunicarse a la persona responsable de control de calidad.

9.3 Servicios

9.3.1 Agua



- 9.23. El agua utilizada en la fabricación de los ATMPs debe tener la calidad adecuada y deben llevarse a cabo controles regulares para verificar la ausencia de contaminación (química y biológica, y, cuando proceda, de endotoxinas).
- 9.24. Debe prestarse atención al mantenimiento de los sistemas de agua para evitar el riesgo de proliferación microbiana. En el caso del agua para inyección generada en la instalación, se prestará especial atención a la prevención del crecimiento microbiano, por ejemplo mediante circulación constante a una temperatura superior a los 70°C.
- 9.25. Las tuberías de agua para inyección, tuberías de agua purificada y, en su caso, otras tuberías de agua, deben sanitizarse de acuerdo con procedimientos escritos que detallen los límites de acción para la contaminación microbiológica y las medidas que deban adoptarse. Después de cualquier sanitización química de un sistema de agua, se debe seguir un procedimiento de aclarado validado para garantizar que el agente sanitizante ha sido eliminado de forma efectiva.
- 9.26. El uso de agua envasada para inyección que cumpla con la Farmacopea Europea¹⁵ elimina la necesidad de demostrar la adecuación de la calidad del agua para inyección según lo dispuesto en los apartados anteriores.

9.3.2 Gases medicinales

- 9.27. Los gases utilizados en la producción de los ATMPs deben tener la calidad adecuada.
- 9.28. Cuando sea posible, los gases que entren en contacto directo con el producto durante el proceso deben adecuarse a la Farmacopea Europea. El uso de gases de grados técnicos debe estar justificado con un análisis de riesgos y su calidad debe estar descrita en la autorización de comercialización/ensayo clínico.
- 9.29. Los gases que entran en la zona de trabajo aséptica o que están en contacto con el producto, deben pasar a través de filtros esterilizantes. La integridad de los filtros críticos de gas debe confirmarse a intervalos apropiados que deben justificarse científicamente. Para lotes destinados a más de un paciente, por lo general, se espera que los filtros críticos de gas sean comprobados antes de la liberación de los lotes. El nitrógeno líquido utilizado para el almacenamiento de las células en contenedores cerrados no necesita ser filtrado.

9.3.3 Vapor limpio

- 9.30. El agua utilizada en la fabricación de vapor limpio debe ser de calidad adecuada. El vapor utilizado para la esterilización debe tener la calidad adecuada y estar exento de aditivos a un nivel que podría provocar la contaminación del producto o equipo.

¹⁵ Monografía 0169.



9.4 Prevención de la contaminación cruzada en la producción

- 9.31. Antes de comenzar cualquier operación de fabricación, deben tomarse medidas para garantizar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y exentos de cualquier material de partida, producto, productos residuales o documentos que no sean necesarios para la operación actual. Se deben prevenir las mezclas de materiales: deben tomarse precauciones especiales para evitar las mezclas de materiales autólogos u otros materiales personalizados.
- 9.32. En cada etapa de producción, los productos y materiales deben protegerse frente a la contaminación microbiana o de otro tipo (por ejemplo, pirogenos/endotoxinas y partículas, como partículas de vidrio u otras partículas visibles o sub-visibles). También deben aplicarse medidas apropiadas para proteger la preparación de soluciones, incluidas soluciones tampón, y otros suplementos del riesgo de contaminación (o para mantenerlos dentro del nivel de carga biológica aceptado previsto en la autorización de comercialización/ensayo clínico).
- 9.33. Los riesgos de contaminación cruzada deben evaluarse atendiendo a las características del producto (por ejemplo, características biológicas de los materiales de partida, posibilidad de resistir técnicas de purificación) y del proceso de fabricación (por ejemplo, la utilización de procesos que promuevan el crecimiento de contaminantes microbianos extraños). Si la esterilización del producto terminado no es posible, se prestará especial atención a las etapas de fabricación en las que hay exposición al medio ambiente (por ejemplo, llenado).
- 9.34. En todas las etapas de fabricación que puedan conducir a la formación no deseada de aerosoles (por ejemplo, centrifugación, trabajo en condiciones de vacío, homogeneización, sonicación), deben aplicarse medidas de mitigación apropiadas para evitar la contaminación cruzada. Se deben tomar precauciones especiales cuando se trabaje con materiales infecciosos.
- 9.35. Deben establecerse medidas para prevenir la contaminación cruzada adecuadas a los riesgos identificados. Entre las medidas que pueden tenerse en cuenta para prevenir la contaminación cruzada, se incluyen:
- (i) Locales segregados.
 - (ii) Dedicar la instalación completa o un área de producción confinada, a la fabricación por campañas (separación en tiempo), seguido de un proceso de limpieza de eficacia validada.
 - (iii) Uso de «sistemas cerrados» para el procesamiento y transferencia de material/producto entre equipos.
 - (iv) Uso de esclusas y cascada de presiones para confinar la posible contaminación de partículas en el aire dentro de un área específica.



- (v) Uso de tecnologías desechables de un solo uso.
- (vi) Procedimientos de limpieza adecuados. El procedimiento de limpieza (técnica, número de etapas de sanitización, etc.) debe adaptarse a las características específicas del producto y del proceso de fabricación. Se debe utilizar una evaluación del riesgo para determinar los procedimientos de limpieza/descontaminación que son necesarios, incluida su periodicidad. Como mínimo, debe haber una limpieza/descontaminación adecuada entre cada lote. Los procedimientos de limpieza/descontaminación deben validarse, como se explica en la sección 10.2.
- (vii) Otras medidas técnicas adecuadas, tales como la dedicación de determinadas partes de los equipos (por ejemplo, filtros) para un determinado tipo de producto con un perfil de riesgo específico.
- (viii) Otras medidas organizativas adecuadas, tales como mantener una vestimenta de protección específica dentro de áreas donde se están procesando productos con alto riesgo de contaminación; implantación de medidas adecuadas para la manipulación de residuos, aguas de aclarado contaminadas y ropa sucia; o imposición de restricciones al movimiento del personal.

9.36. La estrategia de control tiene múltiples facetas y debe abordar todos los posibles riesgos, incluyendo medidas a nivel de instalaciones, equipos y personal, controles sobre materiales de partida y materias primas, aplicación de procedimientos de esterilización y sanitización eficaces, y sistemas de monitorización adecuados. La totalidad de las medidas aplicadas debe garantizar la ausencia de contaminación de los productos fabricados dentro de la planta de fabricación. La estrategia de control no puede recaer exclusivamente en un procedimiento al final del proceso de fabricación o en algún test realizado al producto final.

9.37. Deberá revisarse periódicamente la eficacia de las medidas aplicadas con arreglo a los procedimientos establecidos. Esta evaluación debe dar lugar a la adopción de medidas correctoras y preventivas en caso necesario.

9.38. Los derrames accidentales, especialmente de organismos vivos, se tratarán de forma rápida y segura. Debe disponerse de medidas de descontaminación validadas teniendo en cuenta el organismo utilizado en la producción, así como los riesgos asociados a los materiales biológicos pertinentes.

9.5 Fabricación aséptica

9.5.1 Principios generales

9.39. La mayoría de los ATMPs no pueden someterse a una esterilización terminal. En estos casos, el procedimiento de fabricación se debe realizar de manera aséptica (es decir, bajo condiciones que eviten la contaminación microbiana). En particular, esto requiere que, para cualquier actividad de fabricación que pueda exponer al producto a un riesgo de contaminación, deban aplicarse las siguientes medidas:



- 9.40. (a) La fabricación debe realizarse en áreas limpias con un nivel de limpieza ambiental apropiado. Concretamente:
- 9.41. • Producción en un sistema cerrado, en un aislador, o en aisladores de presión positiva: Se acepta un entorno de grado D.
- 9.42. Los aisladores deben utilizarse sólo después de una validación adecuada. Esta validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores, por ejemplo, la calidad del aire del interior y del exterior (entorno) del aislador, el régimen de desinfección, el proceso de transferencia y su integridad.
- 9.43. La monitorización debe realizarse de forma habitual e incluir pruebas frecuentes de la ausencia de fugas del aislador y del sistema de guante/manga. La entrada y salida de materiales del aislador constituye una de las mayores fuentes posibles de contaminación y deben aplicarse medidas de control adecuadas.
- 9.44. Cuando los materiales sean añadidos/retirados del sistema cerrado sin una conexión aséptica (por ejemplo, uso de conectores estériles, uso de filtros), el sistema ya no puede considerarse cerrado.
- 9.45. En circunstancias excepcionales, y siempre que esté debidamente justificado (por ejemplo, si la fabricación del ATMP tiene lugar en el quirófano y no es posible mover la producción a una sala limpia externa porque el tiempo entre donación y administración del producto es muy corto, mientras el paciente espera en el quirófano la administración del ATMP), los sistemas cerrados se pueden situar en un ambiente controlado pero no clasificado. Las condiciones del quirófano donde tengan lugar las actividades de fabricación deben ser adecuadas y suficientes para garantizar la calidad y seguridad del producto. Se hace hincapié en que esto solo es aceptable en casos excepcionales y en que el producto no debe estar expuesto al ambiente en ningún momento (por ejemplo, justificándolo con datos de las pruebas de ausencia de fugas y de presión del equipo). Además se debe demostrar que el beneficio clínico esperado para el paciente supera los riesgos relacionados con la ausencia de un entorno clasificado.
- 9.46. • Producción en un sistema abierto: En general, cuando el producto está expuesto al ambiente (por ejemplo, trabajando bajo flujo laminar), se requiere un área limpia crítica de grado A con un entorno de grado B para la preparación y el llenado aséptico.
- 9.47. También son de aplicación los siguientes principios:
- Puede realizarse en un área limpia de grado C la preparación de soluciones que van a ser esterilizadas por filtración durante el proceso.
 - Para el proceso de fabricación de vectores virales, se deben seguir las siguientes consideraciones:



- La fase de expansión antes de la filtración esterilizante puede realizarse en un área limpia crítica de grado A con entorno de grado C.
 - La filtración esterilizante y el llenado deben llevarse a cabo en un área limpia crítica de grado A con un entorno de grado B, a menos que se utilice un sistema cerrado con conexiones estériles.
- 9.48. En el caso de los ATMPs en investigación utilizados en ensayos en una fase muy temprana/ensayos de prueba de concepto, podrían considerarse enfoques alternativos bajo las condiciones expuestas en la sección 2.3.4.
- 9.49. • La utilización de tecnologías como, por ejemplo, el procesamiento dentro de kits desechables estériles, la incubación en frascos, bolsas o fermentadores¹⁶cerrados en un entorno de grado C, puede ser aceptable si se aplican medidas de control adecuadas para evitar el riesgo de contaminación cruzada (por ejemplo, un control adecuado de materiales, flujos de personal y limpieza). Se prestará especial atención si los materiales son posteriormente trasladados a un área limpia de grado superior.
- 9.50. (b) Los materiales, equipos y otros artículos que se introducen en un área limpia no deben ser fuente de contaminación. Con este objetivo, deben emplearse equipos de esterilización de doble puerta situados en una pared u otros procedimientos eficaces (por ejemplo, esclusas con generación de peróxido de hidrógeno).
- 9.51. Se acepta la esterilización de artículos y materiales en otros lugares siempre que el proceso de esterilización esté validado y que cuenten con múltiples envoltorios (si es posible, en número igual –o superior- al número de etapas de entrada al área limpia), y que entren a través de una esclusa con las precauciones de sanitización de superficie apropiadas. A no ser que los medios de cultivo se entreguen listos para su uso (por ejemplo, esterilizados por el proveedor), se recomienda la esterilización de los medios in situ.
- 9.52. Cuando la esterilización de artículos, materiales o equipos no sea posible, se debe aplicar un proceso estrictamente controlado para minimizar los riesgos (por ejemplo, tratamiento de biopsias con antibióticos, filtración esterilizante de materias primas, desinfección adecuada de materiales). La eficacia del proceso se debe controlar a intervalos apropiados.
- 9.53. (c) La adición de materiales o cultivos a los fermentadores y a otros recipientes y la toma de muestras, se llevarán a cabo en condiciones cuidadosamente controladas para evitar la contaminación. Deberá asegurarse la correcta conexión de los recipientes cuando se hagan adiciones o tomas de muestras. Cuando sea posible,

¹⁶ Si los frascos cerrados, bolsas y fermentadores permiten un aislamiento total del producto respecto al medio ambiente, estos se considerarían sistemas cerrados y se aplicarían los principios pertinentes de los sistemas cerrados.



deben utilizarse filtros esterilizantes en línea para la adición rutinaria a los biorreactores de gases, medios, ácidos o álcalis, agentes antiespumantes, etc.

- 9.54. Las condiciones para la recogida de muestras, adiciones y transferencias de vectores replicativos o materiales procedentes de donantes infectados, deben evitar la liberación de material viral/infectado.

9.5.2 Validación del proceso aséptico

9.55. La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación del proceso. La prueba de simulación del proceso aséptico (media fill) es la realización del proceso de fabricación utilizando un medio de crecimiento microbiológico estéril y/o un placebo (por ejemplo, medio de cultivo de células que ha demostrado promover el crecimiento de bacterias) para comprobar si los procedimientos de fabricación son adecuados para evitar la contaminación durante la producción. Los resultados y conclusiones deben registrarse. La prueba de simulación del proceso debe seguir lo más exactamente posible el proceso de fabricación habitual y debe realizarse en los mismos lugares en los que tiene lugar la producción. La simulación del proceso debe centrarse en todas las operaciones realizadas por operarios que impliquen etapas abiertas del proceso. Deben considerarse todas las posibles intervenciones y retos para el proceso (por ejemplo, trabajo durante la noche).

9.56. Siempre que esté debidamente justificado, puede ser aceptable un modelo simulado apropiado (por ejemplo, el uso de herramientas alternativas al kit de fabricación, como materiales simulados).

9.57. También pueden desarrollarse enfoques alternativos para etapas de larga duración. La simulación de tiempos reducidos para determinadas actividades (por ejemplo, centrifugación, incubación) debe estar justificada teniendo en cuenta los riesgos. En algunos casos, también puede ser aceptable dividir el proceso en etapas claves que se simulan por separado, siempre que también se evalúen las transiciones entre cada etapa. Cuando se utilice un sistema cerrado para la fabricación de un ATMP, la simulación del proceso se debe centrar en los pasos relacionados con las conexiones al sistema cerrado.

9.58. En el caso de fabricación de varios tipos de ATMPs, se pueden considerar las estrategias de «matrixing» y/o «bracketing». En la estrategia de «bracketing», solo las muestras de los extremos de determinados factores de diseño podrían tomarse como una simulación del proceso completo. Esta estrategia puede aceptarse si la manipulación de productos diferentes es similar (mismos equipos y etapas de procesamiento). En la estrategia de «matrixing», sería posible combinar media fills para ATMPs diferentes que compartan etapas de procesamiento similares, siempre que el peor caso esté cubierto por dicha estrategia. La utilización de las estrategias de «bracketing» y «matrixing» debe estar debidamente justificada.

9.59. Los envases llenos deben invertirse para garantizar que el medio/placebo toque todas las partes del envase/cierre y deben incubarse. La selección de la duración y la temperatura de



incubación debe estar justificada y debe ser adecuada para el proceso que está siendo simulado y para el medio/placebo seleccionado.

- 9.60. Deben identificarse todos los contaminantes de los envases llenos. Los resultados deben evaluarse, en particular en lo que respecta a la calidad global del producto y a la idoneidad del proceso de producción. El objetivo debe ser crecimiento cero. Cualquier crecimiento detectado debe ser investigado. Si el crecimiento detectado es indicativo de un posible fallo sistémico, se debe evaluar el impacto potencial en los lotes fabricados desde la última prueba de simulación satisfactoria y se deben tomar acciones correctoras y preventivas adecuadas.
- 9.61. Para respaldar la validación inicial de la prueba de simulación del proceso, deben realizarse tres pruebas de simulación satisfactorias consecutivas por proceso de producción.
- 9.62. El proceso de simulación (una ejecución) debe repetirse periódicamente para proporcionar una garantía continua de la capacidad del proceso y del personal para asegurar una fabricación aséptica. La frecuencia debe determinarse en base a una evaluación del riesgo, pero por lo general no debe ser inferior a una vez cada seis meses (para cada proceso de producción).
- 9.63. No obstante, en el caso de una producción poco frecuente (es decir, si el intervalo de tiempo entre la producción de dos lotes es superior a seis meses), es aceptable que la prueba de simulación del proceso se haga justo antes de la fabricación del siguiente lote, siempre que los resultados de la simulación del proceso estén disponibles antes del inicio de la producción. No obstante, en el caso de largos períodos de inactividad (es decir, superiores a un año), la validación antes de reanudar la producción debe realizarse con tres ejecuciones.
- 9.64. A la hora de considerar la frecuencia de la prueba de simulación, el fabricante debe considerar también la importancia de la prueba de media fill para la formación de los operarios y su capacidad para operar en un ambiente aséptico (véase la sección 3.2).
- 9.65. También debe llevarse a cabo una simulación del proceso en los casos en los que haya cualquier cambio significativo en el proceso (por ejemplo, modificación del sistema HVAC, equipos, etc.). En este caso se requieren tres ejecuciones.

9.5.3 Esterilización

- 9.66. Los procesos de esterilización deben ser adecuados teniendo en cuenta las características específicas del producto. En particular, cuando se requiera la esterilización de los materiales de partida (por ejemplo, matrices químicas)/materias primas y excipientes, se debe asegurar que el proceso de esterilización aplicado (por ejemplo, irradiación, filtración o inactivación química) es efectivo en términos de eliminación de los contaminantes, a la vez que preserva la actividad de los materiales de partida/materias primas y excipientes.



- 9.67. Se deben validar los procesos de esterilización aplicados. Se prestará especial atención cuando el método de esterilización adoptado no esté de acuerdo con la Farmacopea Europea. Se puede encontrar orientación adicional sobre métodos de esterilización en el Anexo 1 de la Parte 1 de las directrices de las Normas de Correcta Fabricación publicadas en el volumen 4 de Eudralex.
- 9.68. Las soluciones o líquidos que no se pueden esterilizar en su envase final deben filtrarse a un recipiente previamente esterilizado a través de un filtro estéril de 0.22 micras (o menos) de tamaño de poro nominal, o al menos con propiedades equivalentes de retención de microorganismos.
- 9.69. El filtro no debe tener un impacto negativo sobre el producto (por ejemplo, eliminando componentes o liberando sustancias al producto). La integridad del filtro esterilizante se debe comprobar antes de su uso, en caso de que se sospeche que el filtro puede haber sido dañado por el proceso, y también debe confirmarse mediante una prueba en línea inmediatamente después de su utilización por un método adecuado (por ejemplo, punto de burbuja, velocidad de difusión, intrusión de agua o prueba de mantenimiento de la presión). Si no se puede comprobar la integridad del filtro (por ejemplo, lotes de pequeño tamaño), puede aplicarse una estrategia alternativa que debe basarse en una evaluación de riesgos. El mismo filtro no deberá utilizarse para lotes diferentes. Además, no deberá utilizarse el mismo filtro durante más de una jornada de trabajo, a menos que dicha utilización haya sido validada.

9.6 Otros principios operacionales

- 9.70. Los parámetros de calidad críticos (identificados en la autorización de comercialización/ensayo clínico) deben monitorizarse a intervalos apropiados. Cuando sea técnicamente posible, se espera una monitorización en continuo de los parámetros clave del proceso (por ejemplo, en biorreactores). Cualquier desviación deberá registrarse e investigarse y las medidas adoptadas también deben estar documentadas.
- 9.71. Cualquier control ambiental necesario (véase la sección 4.3.3) debe llevarse a cabo y registrarse.
- 9.72. Si se utilizan equipos de cromatografía, se debe aplicar una estrategia de control adecuada para las matrices, las carcasas y los equipos asociados (adaptada a los riesgos), cuando se utilicen en fabricación por campañas y en entornos multiproducto. Se desaconseja la reutilización de la misma matriz en distintas etapas del proceso. Cualquier reutilización debe ser respaldada por datos de validación adecuados. Deben definirse los criterios de aceptación, las condiciones de funcionamiento, los métodos de regeneración, la vida útil, y los métodos de esterilización y sanitización de las columnas de cromatografía.
- 9.73. Cuando se utilice radiación ionizante en la fabricación de ATMPs, se debe consultar el Anexo 12 de la Parte I de las Directrices de las Normas de Correcta Fabricación publicadas en el Volumen 4 de Eudralex, para mayor información.



9.7 Acondicionamiento

- 9.74. La idoneidad de los materiales de acondicionamiento primario debe garantizarse teniendo en cuenta las características del producto y las condiciones de almacenamiento (por ejemplo, productos que deben almacenarse a temperaturas ultra bajas). Debe ajustarse a las especificaciones incluidas en la autorización de comercialización o del ensayo clínico.
- 9.75. El nivel de documentación relativa a la demostración de la idoneidad del material de acondicionamiento primario debe ser acorde a la fase de desarrollo. Para la producción de ATMPs autorizados, debe documentarse la selección, cualificación, aprobación y mantenimiento de los proveedores del material de acondicionamiento primario.
- 9.76. Los ATMPs deben acondicionarse de forma adecuada para mantener la calidad del producto durante su almacenamiento, manipulación y transporte. Se prestará especial atención al cierre de los envases con el fin de garantizar la integridad y calidad del producto. Para los ATMPs autorizados, los procedimientos de cierre deben estar validados y su eficacia debe verificarse a intervalos apropiados. Se acepta la validación con materiales de sustitución cuando los materiales sean escasos.
- 9.77. Se deben hacer comprobaciones para asegurar que cualquier lector de códigos electrónico, contadores de etiquetas o dispositivos similares están funcionando correctamente. Las etiquetas deben ser compatibles con las condiciones de transporte y almacenamiento (por ejemplo, temperaturas ultra bajas).
- 9.78. Antes de las operaciones de etiquetado de los productos, el área de trabajo y cualquier equipo utilizado deben estar limpios y exentos de cualquier producto, material o documentación que no sea requerida para la operación que se está llevando a cabo. Se deben tomar precauciones para evitar confusiones de productos y para proteger al producto del riesgo de contaminación.

Requisitos adicionales para los ATMPs en investigación

- 9.79. Es más probable que el acondicionamiento y el etiquetado de los ATMPs en investigación resulte más complejo y sea más propenso a errores, que también serán más difíciles de detectar que para los medicamentos autorizados, particularmente cuando se utilizan productos «enmascarados» con apariencia similar. Por lo tanto, deben tomarse precauciones especiales.
- 9.80. Durante el acondicionamiento de los ATMPs en investigación, puede ser necesario manipular al mismo tiempo diferentes productos en la misma línea de acondicionamiento. El riesgo de confusión entre productos debe minimizarse utilizando procedimientos apropiados y/o equipos especializados, si procede, con la formación del personal relevante.
- 9.81. El etiquetado de los ATMPs en investigación debe cumplir con los requisitos del Reglamento (UE) N° 536/2014. En caso que sea necesario modificar la fecha de caducidad, se fijará una etiqueta adicional al ATMP en investigación. Esta etiqueta



adicional deberá indicar la nueva fecha de caducidad y repetirá el número de lote. Se puede superponer sobre la fecha de caducidad anterior, pero por razones de control de calidad, no sobre el número de lote original.

- 9.82. Las operaciones de reacondicionamiento y re-etiquetado deben realizarse por personal adecuadamente formado de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo específicos y deben ser comprobadas por una segunda persona.
- 9.83. Cuando los productos sean enmascarados, el sistema de enmascaramiento debe estar descrito en el expediente de especificaciones del producto (véase la sección 6.2). En el caso de que el fabricante tenga la responsabilidad de generar los códigos de aleatorización, debe permitir que la información de desenmascaramiento esté a disposición del personal investigador responsable apropiado antes de que los medicamentos sean entregados. Deben tomarse precauciones especiales para evitar un desenmascaramiento accidental debido a cambios en la apariencia del medicamento entre diferentes lotes de materiales de acondicionamiento.

9.8 Productos terminados

- 9.84. Como principio general, los productos terminados deben permanecer en cuarentena hasta su liberación en las condiciones establecidas por el fabricante de acuerdo con los términos de la autorización de comercialización o ensayo clínico. Sin embargo, debido a su corto tiempo de vida, la cuarentena física o administrativa de los ATMPs puede no ser siempre posible. La liberación de los productos antes de la finalización de todas las pruebas de control de calidad se trata en la sección 11.3.2.
- 9.85. Los envases de productos parenterales llenos deberán inspeccionarse individualmente para detectar la contaminación por materia extraña u otros defectos. Cuando la inspección se haga visualmente, deberá llevarse a cabo en condiciones adecuadas de iluminación y fondo.
- 9.86. Cualquier defecto detectado debe registrarse e investigarse. Los requisitos establecidos en la sección 14.1 también son aplicables en caso de defectos detectados en esta etapa.
- 9.87. Los productos terminados deben almacenarse en condiciones adecuadas para preservar la calidad del producto y evitar confusiones. Se prestará especial atención a la aplicación de las medidas apropiadas para prevenir confusiones de productos autólogos y otros productos personalizados (por ejemplo, los productos destinados a pacientes específicos).

9.9 Materiales rechazados, recuperados y devueltos

- 9.88. Los materiales rechazados deben marcarse claramente como tales y almacenarse de forma separada en áreas restringidas (por ejemplo, bajo llave). Los materiales de partida y materias primas deben o devolverse a los proveedores o retirarse del entorno de producción. Cualquier medida adoptada debe ser aprobada y registrada por personal autorizado.



- 9.89. El reproceso de productos rechazados debe ser una medida excepcional. Para los ATMPs autorizados, el reproceso solo es admisible en el caso de que esta posibilidad esté prevista en la autorización de comercialización. En el caso de los ATMPs en investigación, las autoridades competentes deben ser informadas cuando, excepcionalmente, haya un reproceso.
- 9.90. Asimismo, la utilización de materiales reprocesados solo es posible si la calidad del producto final no se ve afectada y se cumplen las especificaciones. La necesidad de realizar ensayos adicionales a cualquier producto terminado que haya sido reprocesado, o al que se haya incorporado un producto reprocesado, debe ser evaluada por la persona responsable del control de calidad. Deben conservarse registros del reproceso. Se requiere la certificación de la persona cualificada (QP) antes de liberar el producto.
- 9.91. Los productos devueltos que hayan salido del control del fabricante, deberán identificarse como tales y ser segregados de modo que no estén disponibles para un uso clínico posterior, a menos que no haya ninguna duda de que su calidad es satisfactoria después de que hayan sido evaluados de forma crítica por parte de la persona responsable de control de calidad.

10. Cualificación y validación

10.1 Cualificación de locales y equipos

10.1.1 Principios generales

- 10.10. Los locales y los equipos utilizados en la fabricación de ATMPs deben estar cualificados. A través de la cualificación de los locales y equipos, se establece que estos son adecuados para las operaciones previstas.
- 10.11. Las decisiones sobre el ámbito y el alcance de las cualificaciones deben basarse en una evaluación del riesgo, que debe estar documentada. Los siguientes aspectos deben considerarse cuando se defina la estrategia para la cualificación de los locales y equipos:
- 10.12. (a) Las áreas limpias deben estar cualificadas de acuerdo con la ISO 14644-1 y deben recualificarse a intervalos apropiados de acuerdo con la ISO 14644-2. En particular, se espera que los ensayos para la cualificación periódica (de acuerdo a la ISO 14664-1) se realicen anualmente pero la frecuencia puede ampliarse en base a una evaluación del riesgo, al alcance del sistema de monitorización y a los datos que cumplen de manera consistente con los límites o niveles de aceptación definidos en el plan de monitorización.
- 10.13. (b) Si se utilizan sistemas informatizados, su validación debe ser proporcional al impacto que tienen en la calidad del producto¹⁷. Para los sistemas informatizados

¹⁷Los principios pertinentes para la validación de los equipos informáticos se establecen en el Anexo 11 de la Parte I de las Directrices de las Normas de Correcta Fabricación publicadas en el Volumen 4 de Eudralex.



utilizados en procesos críticos, deben adoptarse medidas para garantizar la continuidad en caso de fallo del sistema (por ejemplo, un sistema manual o alternativo).

- 10.14. (c) Para los ATMPs en investigación, se espera que al menos se verifique la idoneidad del sistema de calidad del aire (de acuerdo a las normas ISO 14644-1 e ISO 14664-2) y la idoneidad de los locales para controlar adecuadamente el riesgo de contaminación microbiana o por partículas no viables. Cualquier otro aspecto de los locales que sea crítico teniendo en cuenta los riesgos específicos del proceso de fabricación previsto, debe estar cualificado (por ejemplo, las medidas de contención cuando se utilizan vectores replicativos). Los equipos críticos también deben estar cualificados.
- 10.15. Antes de comenzar la fabricación de un nuevo tipo de ATMP en locales que ya han sido cualificados, el fabricante debe evaluar si es necesario recualificarlos teniendo en cuenta los riesgos específicos y las características del nuevo proceso de fabricación/nuevo producto. Por ejemplo, si los locales han sido cualificados para un proceso abierto y se introduce un sistema cerrado, se puede asumir que la cualificación (existente) de los locales cubre un escenario de peor caso y por lo tanto, no es necesaria una recualificación. Por el contrario, cuando los locales han sido cualificados para un proceso de fabricación sencillo y se introduce un proceso más complejo que, por ejemplo, puede requerir un nivel adicional de contención, es necesaria una recualificación. Del mismo modo, si se produce un cambio significativo en el diseño de los locales, debe existir una evaluación sobre la necesidad de una recualificación.
- 10.16. Las instalaciones y los equipos deberán reevaluarse a intervalos apropiados para confirmar que siguen siendo adecuados para las operaciones previstas.

10.1.2 Etapas del proceso de cualificación

Establecer las especificaciones de los requisitos de usuario (del inglés, User Requirements Specifications, URS)

- 10.17. El fabricante, o -cuando proceda- el promotor o el titular de la autorización de comercialización debe definir las especificaciones para los locales y los equipos. Las URS deben asegurar que los atributos de calidad críticos del producto y los riesgos identificados vinculados a los procesos de fabricación se aborden de forma adecuada (por ejemplo, medidas para evitar la contaminación cruzada en una instalación multiproducto). La idoneidad de los materiales de las partes de los equipos que entren en contacto con el producto también debe abordarse como parte de las especificaciones de los requisitos de usuario.



Cualificación de Diseño (DQ):

10.18. El cumplimiento de las URS con las NCF debe demostrarse y documentarse.

Verificación del cumplimiento con las URS:

10.19. El fabricante o- cuando proceda- el promotor o el titular de la autorización de comercialización, debe verificar que los locales/equipos cumplen con las especificaciones de uso y que están de acuerdo con los requisitos de las NCF. Normalmente, esto implica los siguientes pasos:

10.20. (a) *Cualificación de la instalación (IQ)*: Como mínimo, deber verificarse que:

- (i) Los componentes, los equipos, las conducciones y otros equipamientos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de uso.
- (ii) Se han proporcionado (cuando proceda), instrucciones de funcionamiento y mantenimiento, y
- (iii) Los instrumentos están adecuadamente calibrados y –cuando aplique- las alarmas asociadas están operativas.

10.21. (b) *Cualificación del funcionamiento (QO)*: Se debe comprobar la idoneidad de los locales y los equipos para operar de acuerdo con lo diseñado (incluyendo condiciones de «peor caso»)

10.22. (c) *Cualificación de la ejecución del proceso (PQ)*: Se debe comprobar la idoneidad de los locales y los equipos para operar de forma consistente de conformidad con los requisitos del proceso de fabricación previsto (asumiendo condiciones de peor caso). Se acepta una prueba con materiales de sustitución o con producto simulado.

10.23. Cualquier desviación identificada debe ser abordada antes de pasar a la siguiente etapa de cualificación. No obstante, en algunos casos, puede ser adecuado realizar la IQ, OQ y PQ de forma concurrente. También puede ser aceptable realizar la validación del proceso de forma concurrente con la PQ.

10.24. Cuando la funcionalidad del equipo no se vea afectada por el transporte y la instalación, la revisión de la documentación y algunas pruebas podrían llevarse a cabo en la instalación del proveedor (por ejemplo, a través de las pruebas de aceptación en fábrica), sin necesidad de repetir los elementos pertinentes de la IQ/QO en las instalaciones del fabricante.

10.25. Del mismo modo, cuando se validen varias piezas idénticas de equipos, es aceptable que el fabricante establezca una estrategia de control adecuada basada en una evaluación de riesgos.



Documentación:

- 10.26. Debe redactarse un informe resumiendo los resultados y conclusiones alcanzadas. Cuando la documentación de la cualificación sea suministrada por un tercero (por ejemplo, proveedor, instaladores), el fabricante del ATMP o –cuando proceda- el promotor o el titular de la autorización de comercialización deben evaluar si la documentación aportada es suficiente, o si deben realizarse ensayos adicionales en la planta para confirmar la idoneidad del equipo (por ejemplo, cuando existen lagunas de información en relación con el proceso de fabricación previsto, si el equipo va a utilizarse de forma diferente a lo previsto por el fabricante de los equipos, etc).
- 10.27. Cuando la cualificación de los locales/equipos se subcontrate a un tercero, también son aplicables los principios establecidos en la sección 13.

10.2 Validación de la limpieza

- 10.28. Los procedimientos de limpieza aplicados a herramientas reutilizables y a partes de los equipos que entran en contacto con el producto deberán ser validados.
- 10.29. La validación de limpieza es la evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza dado elimina de forma efectiva y reproducible contaminantes, residuos del producto anterior y agentes de limpieza por debajo de un umbral predefinido. Puede haber más de una manera de realizar la validación de la limpieza. El objetivo es demostrar que el proceso de limpieza cumple de manera constante con los criterios de aceptación predefinidos. El riesgo de contaminación microbiana y por endotoxinas debe ser debidamente evaluado.
- 10.30. Cuando se diseñe la estrategia de validación de la limpieza se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:
- Deben identificarse los factores que influyen en la efectividad del proceso de limpieza (por ejemplo, operarios, tiempos de aclarado, equipos de limpieza y cantidades de agentes de limpieza utilizados). Si se han identificado factores variables, deben utilizarse las situaciones de peor caso como base para los estudios de validación de la limpieza.
 - Debe tenerse en cuenta la influencia del tiempo transcurrido entre la producción y la limpieza y entre la limpieza y el uso, para definir los tiempos de espera de los equipos sucios, así como de los equipos limpios en el proceso de limpieza.
 - Cuando esté justificado debido a la escasez de materiales de partida, pueden utilizarse agentes de simulación.
- 10.31. Los procedimientos de limpieza para los ATMPs que estén estrechamente relacionados no necesitan ser validados de forma individual. Es aceptable realizar un único estudio de validación que considere el escenario de peor caso.



10.32. La validación de la limpieza deberá describirse en un documento, que debe incluir:

- (i) *Procedimiento de limpieza detallado para cada pieza del equipo*: Son aceptables las estrategias de agrupación¹⁸ si se justifican debidamente (por ejemplo, la limpieza de recipientes de proceso con el mismo diseño pero con distinta capacidad). Cuando se agrupen equipos similares, se espera una justificación del equipo específico seleccionado para la validación de la limpieza. La selección del equipo debe ser representativa de un escenario de peor caso (por ejemplo, el recipiente de mayor capacidad).
- (ii) *Procedimientos de muestreo*: El muestreo puede llevarse a cabo mediante torundas y/o aguas de aclarado o por otros medios en función del equipo de producción. Los materiales y el método de muestreo no deben influir en el resultado. Para las torundas, el muestreo debe realizarse en lugares identificados como «peor caso». Debe demostrarse que la recuperación es posible a partir de todos los materiales en contacto con producto muestreados en el equipo con todos los métodos de muestreo utilizados.
- (iii) *Métodos analíticos validados que van a ser utilizados*.
- (iv) *Criterios de aceptación*, incluida la justificación científica para establecer los límites específicos.

10.33. El procedimiento de limpieza deberá realizarse un número adecuado de veces basado en una evaluación de riesgo y debe cumplir con los criterios de aceptación para demostrar que el método de limpieza está validado (normalmente 3 lotes consecutivos como mínimo). La validación de limpieza podrá reducirse o no ser requerida si sólo se utilizan materiales desechables en el proceso de fabricación.

10.34. Una comprobación visual de la limpieza es una parte importante de los criterios de aceptación para la validación de limpieza. Sin embargo, generalmente no es aceptable utilizar este criterio por sí solo. Repetir la limpieza y reanalizar hasta obtener resultados aceptables de residuos tampoco se considera una estrategia aceptable.

Estrategia para los ATMPs en investigación

10.35. La verificación de la limpieza es aceptable para los ATMPs en investigación. En estos casos, debe haber datos suficientes procedentes de la verificación para poder concluir que el equipo está limpio y disponible para su posterior uso.

¹⁸ El diseño asume que la validación de cualquier nivel intermedio está representada por la validación de los extremos.



10.3 Validación del proceso

- 10.36. La validación del proceso es la evidencia documentada de que el proceso de fabricación puede producir de forma consistente un resultado dentro de parámetros específicos. Si bien se reconoce que cierto grado de variabilidad del producto terminado, debido a las características de los materiales de partida, es inherente a los ATMPs, el objetivo del proceso de validación para los ATMPs es demostrar que las características del producto terminado están dentro de un rango dado (en cumplimiento con los términos de la autorización de comercialización).
- 10.37. La estrategia para la validación del proceso debe recogerse en un documento («protocolo de validación»). El protocolo debe definir (y justificar cuando proceda) los parámetros de procesos críticos, los atributos de calidad críticos y los criterios de aceptación asociados, basados en los datos de desarrollo o en el conocimiento documentado del proceso. El enfoque empleado debe estar justificado. Cuando proceda, el protocolo debe identificar otros atributos y parámetros (no críticos) que deben investigarse o monitorizarse durante la actividad de validación, y las razones para su inclusión.
- 10.38. Los siguientes aspectos también deben especificarse en el protocolo:
- (i) Listado de los equipos/instalaciones que se van a utilizar (incluidos los equipos de medición/monitorización/registro) junto con su estado de calibración.
 - (ii) Listado de los métodos analíticos y la manera en que van a ser validados, cuando proceda.
 - (iii) Los controles en proceso propuestos con los criterios de aceptación y la razón o razones por las que se selecciona cada uno de estos controles.
 - (iv) Cuando sea necesario, los ensayos adicionales que deben llevarse a cabo con sus criterios de aceptación.
 - (v) El plan de muestreo y el fundamento de éste.
 - (vi) Los métodos para registrar y evaluar los resultados.
 - (vii) El proceso para la liberación y certificación de lotes (si procede).
 - (viii) Las especificaciones para el producto terminado (según lo previsto en la autorización de comercialización).
- 10.39. En general se acepta que, como mínimo, tres lotes consecutivos fabricados en condiciones rutinarias constituyan una validación del proceso. Puede estar justificado un número alternativo de lotes teniendo en cuenta la utilización de métodos estándar de fabricación, la utilización de productos o procesos similares en la misma planta, la variabilidad del material de partida (autólogo frente a alogénico) o la indicación clínica (enfermedad rara: solo se producirán pocos lotes).



- 10.40. La disponibilidad limitada de células/tejidos que es típica de la mayoría de los ATMPs requiere el desarrollo de estrategias pragmáticas. La estrategia para la validación del proceso debe tener en cuenta la cantidad de tejidos/células disponible y debe centrarse en obtener la máxima experiencia del proceso de cada lote procesado. Una validación de proceso reducida debe compensarse, cuando sea posible, con controles en proceso adicionales para demostrar la consistencia de la producción.

Validación con materiales de sustitución

- 10.41. La utilización de materiales de sustitución puede ser aceptable cuando haya escasez de materiales de partida (por ejemplo, ATMPs autólogos, ATMPs alogénicos en un escenario donante compatible, ATMPs donde no hay expansión de células del banco celular maestro). La representatividad del material de partida de sustitución debe ser evaluada, incluyendo— por ejemplo— la edad del donante, el uso de materiales procedentes de donantes sanos, la fuente anatómica (por ejemplo, fémur frente a cresta ilíaca) u otras características diferentes (por ejemplo, el uso de tipos celulares representativos o el uso de células con un número de pase superior al previsto en las especificaciones del producto).
- 10.42. Cuando sea posible, debe considerarse la posibilidad de complementar el uso de materiales de sustitución con muestras de los materiales de partida reales para aspectos clave del proceso de fabricación. Por ejemplo, en el caso de un ATMP basado en una modificación de las células autólogas para tratar un trastorno genético, el proceso de validación utilizando las células autólogas (afectadas por la condición) puede limitarse a aquellas partes del proceso que se centran en la modificación genética. Otros aspectos podrían ser validados usando un tipo celular de sustitución representativo.

Enfoques de validación concurrente

- 10.43. Debido a la limitada disponibilidad de los materiales de partida y/o cuando exista una alta relación beneficio-riesgo para el paciente, puede aceptarse una validación concurrente. La decisión de llevar a cabo la validación concurrente debe estar justificada y debe definirse un protocolo. Las revisiones regulares de los datos procedentes de la fabricación de lotes deben utilizarse posteriormente para confirmar que el proceso de fabricación es capaz de asegurar que se cumplan las especificaciones de autorización de comercialización.
- 10.44. Cuando se adopte un enfoque de validación concurrente, debe de haber suficientes datos que respalden la conclusión de conformidad del lote con los criterios definidos. Los resultados y la conclusión deben estar formalmente documentados y disponibles para la persona cualificada de forma previa a la certificación del lote.

Estrategia de validación para productos estrechamente relacionados.

- 10.45. Cuando se utilice la misma plataforma de fabricación para una serie de productos estrechamente relacionados (por ejemplo, células modificadas genéticamente donde los



vectores virales se fabrican con arreglo al mismo proceso de fabricación), el alcance del trabajo de validación para cada nuevo producto debe basarse en una evaluación de riesgos documentada y justificada del proceso. Esto debe tener cuenta el alcance del conocimiento del proceso, incluido el trabajo de validación del proceso existente, para cada etapa significativa del proceso. Por lo tanto, en la medida en que las otras etapas de fabricación sigan siendo las mismas, puede ser posible limitar la validación únicamente a las etapas que son nuevas para el proceso.

ATMPs en investigación

- 10.46. No se espera que el proceso de fabricación de los ATMPs en investigación este validado, pero deben aplicarse medidas de monitorización y de control adecuadas para asegurar el cumplimiento con los requisitos de la autorización del ensayo clínico. Además, se espera que los procesos asépticos (y, cuando sea adecuado, los procesos de esterilización) hayan sido validados.
- 10.47. Los datos de la validación/evaluación del proceso deben ser recogidos a lo largo del desarrollo. Cabe señalar que, para el ensayo clínico que se utiliza para la apoyar una solicitud de autorización de comercialización, es importante demostrar que el proceso de fabricación del ATMP en investigación garantiza una producción consistente.

10.4. Validación de los métodos analíticos

- 10.48. La validación de los métodos analíticos, está destinada a asegurar la idoneidad de estos métodos para el propósito previsto. Los procedimientos analíticos que están descritos en la Farmacopea Europea, en la farmacopea de un Estado miembro, o vinculados a una monografía específica de producto y que se realizan de acuerdo a la misma, normalmente se consideran validados. En tales casos, se debe verificar la idoneidad del ensayo validado para la finalidad prevista.
- 10.49. Todos los métodos analíticos deben estar validados en la fase de solicitud de autorización de comercialización.

ATMPs en investigación

10.50. Durante el desarrollo clínico podrá aplicarse un enfoque gradual:

- Ensayos clínicos de fase I y exploratorios: Deben validarse los ensayos de esterilidad y microbiológicos. Además, también deben validarse otros ensayos que tengan por objeto garantizar la seguridad del paciente (por ejemplo, cuando se utilizan vectores retrovirales, los métodos analíticos para analizar los retrovirus replicativos deben validarse).
- Durante el desarrollo clínico, debe establecerse la idoneidad de los métodos analíticos utilizados para medir atributos de calidad críticos (por ejemplo, la inactivación/eliminación de virus y/u otras impurezas de origen biológico), pero no se



requiere una validación completa. Se espera que los ensayos de potencia se validen con anterioridad a los ensayos clínicos pivotales.

- Ensayos clínicos pivotales: Se espera que se hayan validado los métodos analíticos para la liberación del lote y los ensayos de estabilidad.

10.5. Validación de las condiciones de transporte

10.51. Las condiciones de transporte pueden tener un impacto fundamental en la calidad de los ATMPs. Las condiciones de transporte deben definirse por escrito.

10.52. La adecuación de las condiciones de transporte definidas (por ejemplo, temperatura, tipo de contenedor, etc.) debe demostrarse.

10.53. El cumplimiento de las condiciones de transporte definidas queda fuera de la responsabilidad del fabricante (a menos que dicha responsabilidad sea asumida por medio de un contrato). Dicho cumplimiento se encuentra fuera del ámbito de aplicación de las normas de correcta fabricación.

11. Persona cualificada y liberación de lote

11.1. Principios generales

11.10. Cada planta de fabricación de ATMPs en elEEE (Espacio Económico Europeo) deberá disponer de al menos una persona cualificada («QP»).¹⁹ Esto no excluye el que dos o más plantas puedan tener la misma QP siempre que ello no perjudique la capacidad de la QP de prestar sus servicios a cada una de las plantas de manera continua.

11.11. Sin perjuicio de lo dispuesto en la sección 11.5, los lotes de los ATMPs sólo deben ser liberados para la venta, suministro al mercado, o para uso en un ensayo clínico, después de la certificación por una QP. Hasta que un lote sea liberado, este debe permanecer en la planta de fabricación o ser enviado bajo cuarentena a otra planta autorizada. Se debe disponer de garantías para asegurar que los lotes sin certificar no son liberados. Estas garantías pueden ser físicas (mediante segregación y etiquetado) o electrónicas (mediante la utilización de sistemas informáticos). Cuando los lotes sin certificar se trasladen de una planta autorizada a otra, deberán mantenerse las garantías para evitar la liberación anticipada.

¹⁹ Artículo 48(1) de la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311 de 28.11.2001, p.67). Ver también el artículo 61(2)(b) del Reglamento (UE) N° 536/2014.



11.2. Persona cualificada

11.12. Además de contar con los requisitos de cualificación previstos en el Artículo 49 de la Directiva 2001/83, las QPs responsables de los ATMPs deberán tener formación y experiencia relativas a las características específicas de estos productos, incluida la biología de células y tejidos, las técnicas biotecnológicas, el procesado de células, la caracterización y los ensayos de potencia. Las QPs deben tener un conocimiento detallado sobre el tipo de ATMP y las etapas de fabricación de las que son responsables.

11.13. La principal responsabilidad de la QP es verificar y certificar que cada lote producido en la UE haya sido fabricado y controlado de conformidad con:

- (i) los requisitos de autorización de comercialización/ensayo clínico,
- (ii) la legislación pertinente que rige la fabricación de medicamentos, incluyendo las NCF y
- (iii) las especificaciones pertinentes del producto en el país de destino (en el caso de las exportaciones).

11.14. Las QPs deben tener acceso a

- (i) los detalles necesarios de la autorización de comercialización/ ensayo clínico para evaluar si se ha cumplido con los requisitos pertinentes, y
- (ii) los datos relevantes sobre la totalidad del proceso de fabricación del ATMP, incluyendo las actividades de importación, si las hubiera.

ATMPS Importados

11.15. En el caso de importaciones de ATMPs en investigación procedentes de terceros países, la QP debe asegurar que la calidad del lote cumple con los términos de la autorización del ensayo clínico (incluyendo los términos del expediente de especificación del producto) y que se ha fabricado de conformidad con los estándares de calidad, al menos equivalentes a los requisitos de las NCF aplicados en la UE.²⁰

11.16. En el caso de importaciones de ATMPs autorizados procedentes de terceros países, la QP debe asegurar que la calidad del lote cumple con los términos de la autorización de comercialización, incluso mediante un análisis cualitativo y cuantitativo completo de la sustancia(s) activa, así como cualquier otro control necesario.²¹ Sin embargo, se reconoce que para los ATMPs no siempre es posible separar la sustancia activa del producto terminado. La estrategia de re-control debe estar de acuerdo con los términos de autorización de comercialización.

²⁰ Artículos 62 y 63(3) del Reglamento (UE) N° 536/2014.

²¹ Artículo 51(1)(b) de la Directiva 2001/83/EC.



- 11.17. Además, podría estar justificado confiar en los ensayos realizados en el tercer país en aquellos casos en los que la cantidad limitada de material disponible (por ejemplo, en los productos autólogos) o el tiempo de vida corto impidan un doble ensayo de liberación. En tales casos, el análisis en el tercer país debe realizarse en instalaciones con certificación de NCF (en el caso de los ATMPs autorizados), o bajo condiciones de NCF equivalentes a las aplicadas en la UE (en el caso de ATMPs en investigación).
- 11.18. Para que la QP pueda confiar en los ensayos realizados sobre muestras tomadas en un tercer país, las condiciones de transporte y almacenamiento deben ser adecuadas, con el fin de asegurar que las muestras tomadas en el tercer país siguen siendo representativas del lote.
- 11.19. En todos los casos, las condiciones de almacenamiento y transporte deben verificarse antes de certificar cualquier lote; estas condiciones deben cumplir los términos de la autorización de comercialización/ensayo clínico.

Confiar en las evaluaciones del cumplimiento de NCF realizadas por terceras partes, , por ejemplo, auditorías

- 11.20. En algunos casos, la QP puede confiar en las auditorías realizadas por terceras partes que acrediten el cumplimiento general de las NCF en plantas que intervienen en la fabricación del producto. En estos casos, debe existir una clara delimitación de responsabilidades y también deben aplicarse los requisitos generales incluidos en la sección 13.
- 11.21. La QP debe tener acceso a toda la documentación que facilite la revisión del resultado de la auditoría y la confianza continua en la actividad subcontratada.

Participación de más de una QP

- 11.22. La QP que realiza la certificación de un lote de producto terminado puede asumir la plena responsabilidad de todas las etapas de fabricación del lote, o esta responsabilidad puede ser compartida con otras QPs que hayan confirmado el cumplimiento de etapas específicas en la fabricación y el control de un lote.
- 11.23. Si una planta solo realiza operaciones parciales de fabricación, la QP de dicha planta debe (como mínimo) confirmar que las operaciones realizadas por la planta se han llevado a cabo de acuerdo con las NCF y con los términos del acuerdo escrito que detalla las operaciones de las que la planta es responsable.
- 11.24. Cuando más de una QP esté involucrada en la evaluación de un lote, el reparto de responsabilidades entre las QPs en relación con el cumplimiento del lote terminado (incluyendo los detalles sobre la responsabilidad en la evaluación de cualquier desviación) debe estar claramente establecido por escrito.



11.25. La QP deberá tener acceso a cualquier documentación relevante para las tareas de las que sea responsable.

11.3 Liberación de Lotes

11.3.1. Proceso de liberación de lotes

11.26. El proceso de liberación de lotes incluye los siguientes pasos:

11.27. (a) Comprobación de que la fabricación y el control del lote se han hecho de acuerdo con los requisitos definidos, incluyendo lo siguiente:

- (i) todas las etapas de fabricación (incluidos los controles y análisis) se han realizado de acuerdo con la autorización de comercialización/ensayo clínico,
- (ii) las especificaciones de las materias primas, los materiales de partida (incluidas las matrices o dispositivos que son un componente del ATMP) y los materiales de acondicionamiento cumplen con los términos de la autorización de comercialización/ensayo clínico,
- (iii) en el caso de los productos autólogos (o en un escenario donante-compatible), la correspondencia entre el origen del material de partida y el receptor ha sido verificada (debe comprobarse la información sobre el origen de las células/tejidos),
- (iv) los excipientes utilizados en la fabricación del producto terminado son de la calidad apropiada y han sido fabricados bajo condiciones adecuadas,
- (v) para los ATMPs combinados, el producto(s) sanitario(s) utilizado cumple con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento previstos en la legislación de la UE sobre productos sanitarios y son adecuados para su uso en el ATMP combinado,
- (vi) cuando proceda, la seguridad viral y microbiana y el estado en relación a la EET (encefalopatía espongiiforme transmisible) de todos los materiales utilizados en la fabricación del lote cumple los términos de autorización de comercialización/ensayo clínico,
- (vii) todos los controles en proceso y comprobaciones requeridas (incluida la monitorización ambiental) se han realizado y existen registros adecuados,
- (viii) los datos de los ensayos de control de calidad del producto terminado cumplen con las especificaciones pertinentes,
- (ix) los datos de los estudios de estabilidad en curso continúan apoyando la certificación,



- (x) se ha evaluado el impacto de cualquier desviación en la fabricación o análisis del producto y se ha completado cualquier comprobación y análisis adicional,
- (xi) todas las investigaciones relacionadas con el lote que está siendo certificado se han completado y apoyan la certificación del lote,
- (xii) el programa de autoinspecciones está en activo,
- (xiii) existen acuerdos apropiados para el almacenamiento y transporte, y
- (ix) se ha verificado, la presencia de los dispositivos de seguridad a los que se refiere el Artículo 54 de la Directiva 2001/83/CE, cuando proceda²²

11.28. Aunque la QP tiene la responsabilidad de asegurar que se han hecho las verificaciones arriba mencionadas, estas tareas pueden ser delegadas a personal debidamente formado o a terceras partes.

11.29. En el caso de los ATMPs en investigación, la cantidad de información relevante disponible dependerá de la etapa de desarrollo (por ejemplo, los productos sanitarios utilizados en un ATMP combinado en investigación también pueden estar en una fase de investigación y, en tales casos, el papel de la QP es garantizar que se respetan las especificaciones de calidad establecidas por el fabricante). Para los ATMPs en investigación, la evaluación de la QP deberá basarse en todos los datos e información disponibles relevantes para la calidad del ATMP en investigación.

11.30. (b) Certificación del lote de producto terminado por la QP. La QP debe certificar que cada lote de producción ha sido fabricado y comprobado de acuerdo con los requisitos de la autorización de comercialización/ensayo clínico, y con otros requisitos regulatorios pertinentes, incluidas las NCF.

11.31. La certificación debe ser registrada por la QP en un documento previsto a tal efecto, que deberá mantenerse actualizado. El registro, o documento equivalente, deberá permanecer a disposición de la autoridad competente hasta un año después de la fecha de caducidad del lote al que está asociado, o al menos cinco años después de la certificación del lote por la QP, el periodo que sea mayor.

11.32. Para los ATMPs en investigación, la certificación deberá conservarse al menos cinco años después de la finalización o la interrupción formal del último ensayo clínico en el que se ha utilizado el lote.

²² Los ATMP que contienen o consisten en tejidos o células están exentos de los dispositivos de seguridad de conformidad con el Reglamento Delegado (UE) 2016/161 de la Comisión, que completa la Directiva 2001/83 / CE del Parlamento Europeo y del Consejo estableciendo disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de los medicamentos de uso humano (DO L 32 de 9.2.2016, p.1).



- 11.33. (c) Asignación del estado de liberación al lote. Este es el paso que en la práctica libera el lote para la venta, exportación o (en el caso de los ATMPs en investigación) para uso en un estudio clínico.
- 11.34. La notificación por parte de una QP a la planta de liberación, de que la certificación ha tenido lugar, debe ser formal e inequívoca.

Consideraciones adicionales para los ATMPs en investigación

- 11.35. Los ATMPs en investigación deben permanecer bajo el control del promotor hasta la finalización de un procedimiento que ocurre en dos pasos: certificación por parte de la QP y liberación por parte del promotor para el uso en un ensayo clínico. El proceso de liberación del producto para su uso clínico debe ser acordado entre el promotor y el fabricante teniendo en cuenta el tiempo de vida del producto. Ambas etapas deberán documentarse según proceda.
- 11.36. Las transferencias de los ATMPs en investigación de un centro clínico a otro serán excepcionales. Cuando esto ocurra, la QP –de acuerdo con el promotor- deben establecer las condiciones específicas bajo las cuales han de efectuarse dichas transferencias.

11.3.2. Liberación de lotes antes de obtener los resultados de los ensayos de control de calidad

- 11.37. Debido a su corta vida útil, algunos ATMPs pueden tener que liberarse antes de que se completen todos los ensayos de control de calidad. En este caso, es posible organizar el procedimiento para la certificación y liberación de lotes en diferentes fases, por ejemplo:
- 11.38. - Evaluación por parte de la(s) persona(s) designada(s) de los protocolos de producción del lote, de los resultados de la monitorización ambiental (cuando estén disponibles) y de los resultados analíticos disponibles para la certificación inicial por la QP, que permita liberar el lote para su administración.
- 11.39. - Evaluación de los ensayos analíticos finales y de otra información disponible para la certificación final por parte de la QP.
- 11.40. Debe establecerse por escrito la delegación de tareas a la persona designada(s) y la descripción del procedimiento de certificación y liberación de lotes.
- 11.41. Debe establecerse un procedimiento para describir las medidas que deben adoptarse (incluida la colaboración con el personal clínico) cuando se obtengan resultados fuera de especificaciones después de la liberación del producto.
- 11.42. En el caso de los productos ATMPs, se reconoce que los productos fuera de especificaciones no siempre son atribuibles a fallos en el proceso de fabricación (por ejemplo, factores idiopáticos del paciente). Todos los casos de productos fuera de



especificaciones deben ser investigados y, cuando se identifique un fallo en el proceso de fabricación, se deben documentar las acciones correctoras y/o preventivas tomadas para evitar su recurrencia. En el caso de desviaciones recurrentes, se debe evaluar la necesidad de efectuar cambios en el proceso de fabricación.

11.3.3. Proceso de liberación de lotes en el caso de fabricación descentralizada

- 11.43. El proceso de fabricación es clave para la calidad, así como para los atributos de seguridad y eficacia de los ATMPs y, por tanto, es particularmente importante asegurar que el proceso de fabricación y los métodos de control aplicados están de acuerdo con la autorización de comercialización/ ensayo clínico y que se respetan las NCF. El proceso de certificación y liberación de lotes, así como el papel de la QP, es un paso esencial en este sentido.
- 11.44. Puede haber casos en los que la fabricación del ATMP tenga que llevarse a cabo en lugares próximos al paciente (por ejemplo, ATMPs con un tiempo de vida corto, ventaja clínica de utilizar células frescas frente a congelar los materiales de partida/producto terminado, etc.). En tales casos, la fabricación de los ATMPs puede necesitar descentralizarse a múltiples localizaciones a fin de llegar a los pacientes en toda la UE («fabricación descentralizada»). Este escenario puede darse tanto en el contexto de los ATMPs autorizados como en el contexto de los ATMPs en investigación.
- 11.45. El proceso de certificación y liberación de lotes es especialmente importante en el caso de los ATMPs fabricados bajo un sistema descentralizado ya que la fabricación en múltiples localizaciones aumenta el riesgo de variabilidad del producto. En particular, a través del proceso de certificación y liberación del lote deberá asegurarse que cada lote liberado en cualquiera de las localizaciones ha sido fabricado y verificado de acuerdo con los requisitos de autorización de comercialización/ ensayo clínico y con otros requisitos regulatorios pertinentes incluido el cumplimiento de las NCF. A tal efecto, deben considerarse los siguientes aspectos:
- 11.46. (a) Debe identificarse «una instalación central», que debe estar establecida en la UE, La instalación central es responsable de la supervisión de las localizaciones descentralizadas. Con este fin, la instalación central asume, como mínimo, las siguientes tareas:
- (i) Asegurar que quienes participen en el proceso de certificación y liberación de lotes estén adecuadamente cualificados y formados para sus tareas, y
 - (ii) realizar auditorías para confirmar que se cumple con el proceso de certificación y liberación de lotes (como se describe en el PNT).
- 11.47. El titular de la autorización de comercialización/promotor puede ser la instalación central en los casos en los que el titular de la autorización de comercialización/promotor también asume el papel de fabricante.



- 11.48. (b) Debe haber un contrato/acuerdo técnico por escrito entre la instalación central y las localizaciones descentralizadas que establezca las responsabilidades de cada una de las partes, incluyendo la responsabilidad de la QP.
- 11.49. (c) Las etapas del proceso de certificación y liberación de lotes deben establecerse por escrito (PNT). Las responsabilidades de cada una de las localizaciones/agentes implicados han de explicarse claramente. No deben existir lagunas ni superposiciones injustificadas en las responsabilidades del personal implicado. El proceso debe también explicarse, en su caso, en el contexto de la solicitud de autorización de comercialización/ ensayo clínico.
- 11.50. (d) Una QP establecida en la UE debe tener la responsabilidad última para la certificación del lote. No obstante, ha de ser posible que la QP de la instalación central confíe en datos/información que le han sido transmitidos por personal cualificado y formado, de las localizaciones descentralizadas.
- 11.51. (e) En caso de que se produzca una desviación en las localizaciones descentralizadas, esta debe ser aprobada por escrito por una persona responsable (tras haber evaluado su impacto sobre la calidad, la seguridad y la eficacia) con la participación de la QP, cuando proceda. Las desviaciones deben ser investigadas con vistas a identificar la causa raíz y para aplicar las medidas correctoras y preventivas, según proceda. Cualquier caso de defectos de calidad, desviaciones o no conformidades debe ser notificado inmediatamente a la instalación central.

11.4 Gestión de desviaciones no planificadas

- 11.52. Siempre y cuando se cumplan las especificaciones del producto terminado, una QP podrá confirmar la conformidad/certificación de un lote cuando se haya producido una desviación inesperada relacionada con el proceso de fabricación y/o con los métodos de control analíticos, siempre que:
- (i) Exista una evaluación exhaustiva del impacto de la desviación que apoye la conclusión de que el incidente no tiene un efecto negativo sobre la calidad, la seguridad o la eficacia del producto, y
 - (ii) Se haya evaluado la necesidad de incluir el lote/s afectado/s en el programa de estabilidad en curso, cuando proceda.

11.5 Administración de productos fuera de especificaciones

- 11.53. Excepcionalmente, la administración de las células/tejidos que estén contenidos en un ATMP basado en células/tejidos que está fuera de especificaciones puede ser necesaria para el paciente. Cuando la administración del producto sea necesaria para evitar un riesgo significativo inmediato para el paciente, teniendo en cuenta las opciones



alternativas para el paciente y las consecuencias de no recibir las células/tejidos que contiene el producto, está justificado el suministro del producto al médico.

- 11.54. Cuando se recibe la solicitud del médico, el fabricante debe proporcionarle la evaluación de los riesgos que haya realizado y notificarle que se le está suministrando el producto fuera de especificaciones en respuesta a su solicitud. La confirmación de aceptación del producto por parte del médico debe ser registrada por el fabricante. En el entorno de un ensayo clínico, el fabricante debe notificar inmediatamente al promotor tales eventos. A su vez, el promotor debe informar a la autoridad competente pertinente. Para los productos comercializados, se debe informar al titular de la autorización de comercialización y a la autoridad supervisora de la planta de liberación del lote.

12. Control de calidad

12.1 Principios generales

- 12.10. El control de calidad tiene como objetivo garantizar que se realizan los ensayos necesarios y relevantes, y que los materiales no se liberan para su uso, ni los productos se liberan para su venta o suministro hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria. El Control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar implicado en todas las decisiones que puedan afectar a la calidad del producto.
- 12.11. La persona responsable del control de calidad debe garantizar que los locales y los equipos donde se llevan a cabo las operaciones de control de calidad son apropiados y se mantienen bajo unas condiciones adecuadas y que el personal que trabaja bajo su responsabilidad está adecuadamente formado. Los controles en proceso pueden llevarse a cabo dentro del área de producción siempre que no conlleven ningún riesgo para el producto.
- 12.12. La persona responsable del control de calidad supervisa todos los procedimientos de control de calidad. En concreto, asume la responsabilidad de las siguientes tareas:
- (i) Aprobación de especificaciones, instrucciones de muestreo, métodos de ensayo y otros procedimientos de control de calidad.
 - (ii) Aprobación de las condiciones de los ensayos subcontratados.
 - (iii) Control de materias primas, materiales de partida, productos sanitarios que se utilizan en los ATMP combinados, materiales de acondicionamiento, productos intermedios, productos a granel y productos terminados (incluida la aprobación o el rechazo de los mismos). En el caso de los productos autólogos o productos alogénicos en un escenario donante compatible, debe verificarse la correspondencia entre el origen del material de partida y el receptor (debe comprobarse la información sobre el origen de las células/tejidos).



Cuando, de forma excepcional, haya una liberación de materiales caducados para ser utilizados en el proceso de fabricación, la persona responsable del control de calidad debe garantizar la calidad de dichos materiales mediante los reanálisis apropiados.

- (iv) Supervisión del control de las muestras de referencia y/o retención de materiales y productos, según proceda.
 - (v) Asegurar que se llevan a cabo todos los ensayos necesarios y que se evalúan los registros asociados.
 - (vi) Asegurar la monitorización de la estabilidad de los productos.
 - (vii) Participación en las investigaciones relacionadas con la calidad del producto.
- 12.13. Deben mantenerse registros adecuados en relación con las actividades mencionadas anteriormente. Deben establecerse procedimientos escritos en relación con las actividades enumeradas en los apartados (iii) a (vi).
- 12.14. El personal de control de calidad tendrá acceso a las áreas de producción con fines de muestreo e investigación, cuando proceda. También deben ser accesibles todos los documentos necesarios para la evaluación del control de calidad (por ejemplo, descripción de los procedimientos o registros del proceso de fabricación y análisis).

12.2 Muestreo

12.2.1 Principios generales

- 12.15. Las muestras deben ser representativas del lote de materiales o productos de los que se tomen. Los contenedores de granel de los que se han tomado las muestras deben identificarse. En el caso de muestras de materiales estériles o muestras que se toman durante el proceso, la identificación de la muestra debe hacerse por otros medios adecuados.
- 12.16. La toma de muestras debe realizarse y registrarse de acuerdo a procedimientos escritos que describan el método de muestreo, incluyendo la cantidad de muestra a tomar, las precauciones a tener en cuenta, las condiciones de almacenamiento, etc. Los envases deben llevar una etiqueta que indique, como mínimo, el contenido, el número de lote y la fecha de muestreo. Cuando los envases sean demasiado pequeños, se debe considerar el uso de código de barras u otros medios que permitan el acceso a esta información.

12.2.2 Retención de muestras

- 12.17. Las muestras generalmente se conservan con fines analíticos en caso de que sea necesario durante el periodo de validez del lote en cuestión (muestras de referencia) y con fines de identificación (muestra de retención de una unidad completamente acondicionada tomada de un lote de producto terminado). En algunos casos, la muestra de referencia y la muestra de retención pueden ser idénticas (es decir, una unidad completamente acondicionada).



- 12.18. Como principio general, una muestra de referencia debe ser de un tamaño suficiente que permita llevar a cabo, al menos en dos ocasiones, los controles analíticos completos de un lote previstos en la autorización de comercialización/ensayo clínico. Sin embargo, se reconoce que esto puede no ser siempre posible debido a la escasez de materiales o al tamaño limitado de los lotes (por ejemplo, productos autólogos, productos alogénicos en un escenario donante compatible, productos para enfermedades ultra-raras, productos destinados a ser utilizados en ensayos clínicos fase I con una escala de producción muy pequeña).
- 12.19. La muestra de retención debe conservarse en su acondicionamiento primario final o en un acondicionamiento compuesto del mismo material que el envase primario en el que se comercializa el producto.
- 12.20. Normalmente, las muestras deben almacenarse en las condiciones previstas en la información del producto. No obstante, en el caso de los productos/materiales con un periodo de validez corto, debe considerarse detenidamente si pueden utilizarse otras condiciones de almacenamiento que maximicen su estabilidad (véase más adelante).
- 12.21. El plan de muestreo deberá documentarse. El plan de muestreo debe adaptarse a las características específicas del producto. A la hora de diseñar la estrategia de muestreo, el fabricante debe tener en cuenta los riesgos, las limitaciones prácticas que pudieran existir y las posibles medidas de mitigación (por ejemplo, aumento de la confianza en los ensayos realizados en proceso). La estrategia de muestreo del fabricante deberá estar debidamente justificada.
- 12.22. En particular, son de aplicación las siguientes consideraciones:
- 12.23. • Muestras de materias primas: Las muestras de referencia de las materias primas críticas (por ejemplo, citoquinas, factores de crecimiento, enzimas, sueros) son importantes para investigar posibles problemas de calidad con el producto. La evaluación de si una materia prima específica es crítica debe ser realizada por el fabricante (o, en su caso, por el promotor o el titular de autorización de comercialización), teniendo en cuenta los riesgos específicos y las posibles medidas de mitigación (por ejemplo, aumento de los controles de calidad). Las decisiones adoptadas deben documentarse. Las muestras de las materias primas críticas deben conservarse durante el periodo de validez de las materias primas correspondientes.
- 12.24. • Las muestras de los materiales de partida deben conservarse, por lo general, durante dos años tras la liberación del lote. No obstante, se reconoce que la retención de muestras puede ser difícil debido a la escasez de los materiales. Debido a esta limitación intrínseca, está justificado no mantener muestras de referencia de las células/tejidos utilizados como materiales de partida en el caso de los ATMPs autólogos y de determinados ATMPs alogénicos (escenario donante compatible). En otros casos en los que la escasez de los materiales también sea un problema, la



estrategia de muestreo puede adaptarse siempre que ello esté justificado y que se apliquen las medidas de mitigación apropiadas.

- 12.25. • Las muestras de sustancias activas y productos intermedios deben conservarse, por lo general, durante dos años tras la liberación del lote. Sin embargo, se reconoce que para los ATMPs no siempre es posible separar el muestreo de los materiales de partida, sustancia activa, productos intermedios y productos terminados. Las consideraciones relativas a la escasez de materiales de partida se deben ajustar – adaptadas si es necesario- a las expectativas sobre la retención de muestras de sustancias activas y productos intermedios.
- 12.26. • Muestras de material de acondicionamiento primario: Las muestras de material de acondicionamiento primario deben mantenerse, por lo general, durante la duración del periodo de validez del producto terminado en cuestión. La conservación de muestras de material de acondicionamiento primario puede no ser necesaria en algunos casos, teniendo en cuenta los riesgos de los materiales y/u otras consideraciones relevantes (por ejemplo, controles de calidad incrementados, material de acondicionamiento primario certificado como producto sanitario). La decisión de no conservar muestras de los materiales de acondicionamiento primarios deberá estar debidamente justificada y documentada.
- 12.27. • Una muestra de una unidad completamente acondicionada (muestra de retención) debe conservarse para cada lote hasta al menos un año después de la fecha de caducidad. Sin embargo, no se espera que se conserve una muestra de retención en el caso de productos autólogos o de productos alogénicos en un escenario donante compatible ya que la unidad producida con las células/tejidos del paciente debe administrarse al paciente. Cuando no sea posible conservar una muestra de retención, se acepta que se incluya en los expedientes de los lotes, fotografías o copias de la etiqueta.
- 12.28. El período de retención de muestras de los materiales de partida, las sustancias activas y los productos intermedios deben adaptarse a la estabilidad y al periodo de validez del producto y, por lo tanto, pueden estar justificados períodos más cortos. En el caso de periodos de validez cortos, el fabricante debe considerar si la retención de la muestra en condiciones que prolonguen el periodo de validez (como la criopreservación) es representativa para la finalidad prevista. Por ejemplo, la criopreservación de células frescas puede hacer que la muestra sea inadecuada para la caracterización, pero la muestra puede ser adecuada para los controles de esterilidad o de seguridad viral (el volumen de las muestras podrá reducirse de acuerdo con la finalidad prevista). Cuando la criopreservación de una muestra se considere inadecuada para la finalidad prevista, el fabricante debe considerar planteamientos alternativos (por ejemplo, muestra de producto intermedio como son las células diferenciadas).



12.3 Ensayos

- 12.29. Los ensayos son importantes para garantizar que cada lote cumple con las especificaciones pertinentes. Los ensayos de los controles en proceso deben llevarse a cabo en las etapas adecuadas de la producción para controlar aquellas condiciones que son importantes para la calidad del producto.
- 12.30. Los ensayos de las materias primas críticas, los materiales de partida, las sustancias activas/productos intermedios/productos terminados y los ensayos de estabilidad, deben realizarse de conformidad con los términos definidos en la autorización de comercialización/ensayo clínico.
- 12.31. Los métodos analíticos deben estar validados y deben establecerse materiales de referencia (cuando estén disponibles) para su cualificación y ensayos de rutina. Para los ATMPs en investigación, el nivel de validación debe ser acorde con la fase de desarrollo y la criticidad de los resultados del ensayo, teniendo en cuenta los riesgos para el paciente (véase la sección 10.4).
- 12.32. Los siguientes registros deberán conservarse en relación con los ensayos realizados:
- (i) Nombre del material o del producto y, en su caso, la forma farmacéutica.
 - (ii) Número de lote y, en su caso, el fabricante y/o proveedor.
 - (iii) Referencias a las especificaciones pertinentes y a los procedimientos de ensayo.
 - (iv) Resultados de los ensayos, incluidas las observaciones y los cálculos, así como la referencia a cualquier certificado de análisis.
 - (v) Fechas del ensayo.
 - (vi) Iniciales de las personas que efectuaron el ensayo (u otro sistema de identificación adecuado).
 - (vii) Iniciales de las personas que verificaron el ensayo y los cálculos, cuando proceda (u otro sistema de identificación adecuado).
 - (viii) Una declaración clara de aprobación o rechazo (o cualquier otra decisión) y la firma fechada de la persona responsable.
 - (ix) Referencia a los equipos utilizados.
- 12.33. Los materiales, reactivos, medios de cultivo, y patrones de referencia utilizados para los ensayos de control de calidad deben ser de calidad adecuada y deben ser utilizados de acuerdo a instrucciones. Cuando proceda, se debe considerar la verificación de la identidad y/o la realización de ensayos en el momento de su recepción o antes de su utilización.

Transferencia técnica de métodos analíticos



- 12.34. La transferencia de métodos analíticos de un laboratorio (laboratorio de transferencia) a otro laboratorio (laboratorio receptor) debe estar descrita en un protocolo detallado.
- 12.35. El protocolo de transferencia debe incluir, entre otros, los siguientes parámetros:
- (i) Identificación del ensayo a realizar y los métodos analíticos relevantes que se transfieren.
 - (ii) Identificación de cualquier requisito adicional de formación.
 - (iii) Identificación de los patrones y de las muestras que se van a analizar.
 - (iv) Identificación de cualquier condición especial de transporte y almacenamiento de los productos de ensayo.
 - (v) Los criterios de aceptación.
- 12.36. Las desviaciones del protocolo deberán investigarse antes del cierre del proceso de transferencia técnica. El informe de transferencia técnica debe documentar el resultado comparativo del proceso y debe identificar áreas en las que se requiere una mayor revalidación del método analítico, si procede.

12.4 Programa de estabilidad en curso

- 12.37. Una vez concedida la autorización de comercialización, se debe implantar un programa para comprobar que, bajo las condiciones de almacenamiento pertinentes (previstas en la autorización de comercialización), el producto se mantiene dentro de las especificaciones durante su periodo de validez (llamado «programa de estabilidad en curso»). La metodología del programa de estabilidad en curso puede diferir del planteamiento seguido para obtener los datos de estabilidad presentados en la solicitud de autorización de comercialización (por ejemplo, diferentes frecuencias de ensayo), siempre que que esté justificado.
- 12.38. Los estudios de estabilidad en curso deben realizarse, generalmente, sobre el producto terminado (e.j. tal y como es liberado por el fabricante). Cuando los productos intermedios puedan almacenarse durante largos períodos de tiempo, debe considerarse la posibilidad de incluir en el programa de estabilidad aquellos lotes que han sido fabricados a partir de materiales que hayan permanecido almacenados durante períodos más largos de tiempo. Los estudios de estabilidad del producto reconstituido son realizados durante el desarrollo del producto y no necesitan ser monitorizados de manera continua. La utilización de materiales de sustitución (por ejemplo, materiales derivados de voluntarios sanos) es aceptable en el caso de productos autólogos (o escenario donante compatible) cuando el lote deba ser administrado en su totalidad al paciente.
- 12.39. El número de lotes y la frecuencia de los ensayos deben ser adecuados para permitir un análisis de tendencias. Por lo general, se espera que al menos un lote por año del producto se incluya en el programa de estabilidad, a menos que no se fabrique ninguno



en un año determinado o que una frecuencia diferente se encuentre justificada. Los resultados fuera de especificaciones y las tendencias atípicas significativas deben investigarse y debe evaluarse su posible impacto sobre los lotes en el mercado y comunicarse a las autoridades competentes, cuando proceda.

13. Actividades subcontratadas

13.1 Principios generales

13.10. Las actividades que se subcontraten a un tercero (incluyendo el trabajo de consultoría) deben regirse por un contrato escrito que establezca las responsabilidades de cada una de las partes. Cuando proceda, deben establecerse claramente en el contrato el papel y las responsabilidades en el caso de detección de defectos de calidad, así como las obligaciones de cada una de las partes en relación con la trazabilidad.

13.2 Obligaciones del agente contratante

13.11. Antes de la subcontratación de cualquier actividad, el fabricante, o -cuando proceda - el promotor o titular de la autorización de comercialización («agente contratante») debe evaluar la idoneidad del contratado («agente contratado») para llevar a cabo las actividades subcontratadas de conformidad con los términos de la autorización de comercialización/ensayo clínico y con otros reglamentos aplicables, incluyendo el cumplimiento con las NCF.

13.12. Excepcionalmente, cuando la actividad subcontratada sea un ensayo altamente especializado (por ejemplo, ensayo de cariotipo), se acepta que el agente contratante no cuente con una certificación de NCF, a condición de que cumpla con las normas de calidad pertinentes para la actividad externalizada (por ejemplo, ISO) y que esto esté debidamente justificado.

13.13. El agente contratante debe proporcionar al agente contratado la información detallada sobre el producto/proceso de fabricación, así como cualquier otro dato que sea necesario para llevar a cabo las operaciones contratadas de forma correcta.

13.14. El agente contratante debe revisar y evaluar los registros y los resultados relacionados con las actividades subcontratadas.

13.3 Obligaciones del agente contratado

13.15. El agente contratado debe adoptar todas las medidas necesarias (por ejemplo, locales adecuados, equipos, personal formado, etc.) para llevar a cabo satisfactoriamente las actividades subcontratadas. Deberá prestarse especial atención a la prevención de la contaminación cruzada y al mantenimiento de la trazabilidad.



- 13.16. El agente contratado no debe introducir cambios en el proceso, locales, equipos, métodos de ensayo, especificaciones o en cualquier otro elemento relacionado con la actividad subcontratada, sin la aprobación previa del agente contratante.
- 13.17. Todos los registros relativos a las actividades subcontratadas, así como las muestras de referencia deben. ó ser transferidas al agente contratante o, alternativamente se debe garantizar que éste tenga acceso a los mismos.
- 13.18. No está permitido subcontratar a un tercero sin la aprobación del agente contratante.
- 13.19. El agente contratado debe permitir las auditorías/inspecciones por parte del agente contratante y por parte de las autoridades competentes en relación con las actividades subcontratadas.

14. Defectos de calidad y retiradas de productos

14.1 Defectos de calidad

- 14.10. Debe establecerse un sistema para asegurar que todas las reclamaciones relacionadas con la calidad, ya sean recibidas de forma oral o por escrito, sean registradas e investigadas en profundidad. El personal responsable de la gestión de las reclamaciones y las investigaciones de los defectos de calidad debe ser independiente de los departamentos de marketing y ventas, a menos que esté justificado. Si la persona cualificada implicada en la certificación de los lotes afectados no participa en la investigación, debe ser informada a tiempo.
- 14.11. Deben desarrollarse procedimientos de trabajo que describan las acciones que deben tomarse tras la recepción de una reclamación, abordando, en particular, la identificación de la posible(s) causa(s) raíz del defecto de calidad, la evaluación de riesgo(s) ocasionado por el defecto de calidad, la necesidad de medidas correctoras o preventivas adecuadas, la evaluación del impacto que cualquier medida de retirada pueda tener en la disponibilidad del medicamento para los pacientes, y las comunicaciones internas y externas que deben hacerse. Cuando no pueda determinarse la causa raíz, debe identificarse la causa más probable.
- 14.12. Si se dispone de información adicional sobre la salud del donante (humano o animal) después del reclutamiento, que afecte a la calidad del producto, también se requiere un análisis del riesgo y de la necesidad de establecer medidas correctoras o preventivas.
- 14.13. Cuando se descubra o se sospeche un defecto de calidad en un lote, debe considerarse la necesidad de comprobar otros lotes (o, cuando proceda, otros productos), con el fin de determinar si estos también están afectados.
- 14.14. Las investigaciones de los defectos de calidad deben incluir una revisión de los informes de defectos de calidad previos o de cualquier otra información relevante sobre cualquier indicación de problemas específicos o recurrentes.



- 14.15. La prioridad durante una investigación debe ser la de asegurar que se toman las medidas adecuadas de gestión del riesgo para garantizar la seguridad de los pacientes. Todas las decisiones y medidas adoptadas deben ser documentadas. Debe monitorizarse la eficacia de las medidas correctoras y/o preventivas implementadas.
- 14.16. Los registros de los defectos de calidad deberán conservarse y utilizarse para evaluar la posible existencia de problemas recurrentes. Las autoridades competentes deben ser informadas a tiempo en el caso de que se confirme un defecto de calidad en un ATMP que pueda dar lugar a la retirada del producto o a una restricción anormal en el suministro (fabricación defectuosa, deterioro del producto, detección de falsificación, incumplimiento de la autorización de comercialización o del expediente de especificaciones del producto, o cualquier otro problema grave de calidad. Las desviaciones no planificadas, tal como se describe en la sección 11.4, no deben ser notificadas.
- 14.17. Cuando el ATMP es fabricado por una entidad que no sea el titular de la autorización de comercialización/promotor, deben establecerse por escrito las funciones y las responsabilidades del fabricante, del titular de la autorización de comercialización/promotor y de cualquier otra parte relevante en relación con la evaluación, toma de decisiones, difusión de la información, y aplicación de las acciones de reducción del riesgo.

Consideraciones adicionales para los ATMPs en investigación

- 14.18. Cuando el protocolo de un ensayo clínico requiera el enmascaramiento de medicamentos en investigación, el fabricante debe aplicar un procedimiento para el rápido desenmascaramiento de los productos enmascarados cuando ello sea necesario para una rápida retirada. El fabricante debe garantizar que el procedimiento revele la identidad del producto enmascarado solo cuando sea necesario.

14.2 Retiradas de productos y otras medidas de reducción del riesgo

- 14.19. Las medidas para abordar los defectos de calidad deben ser proporcionales a los riesgos y la prioridad debe ser la protección de los pacientes. Siempre que sea posible, las acciones que deban tomarse se discutirán con antelación con las autoridades competentes afectadas.
- 14.20. Deben establecerse procedimientos escritos para la retirada de productos, incluyendo cómo debe iniciarse una retirada, quién debe ser informado en caso de una retirada (incluidas las autoridades pertinentes y las clínicas) y cómo debe tratarse el material retirado. El procedimiento deberá prever la reconciliación entre las cantidades entregadas y recuperadas y el registro de la evolución hasta el cierre. La destrucción documentada de un producto defectuoso en las clínicas es una alternativa aceptable a la devolución del producto. Los productos retirados deben estar claramente identificados y segregados.
- 14.21. Debe asegurarse que las operaciones de retirada puedan ser iniciadas con rapidez y en cualquier momento. En algunos casos, y con el fin de proteger la salud pública, puede ser



necesario retirar los productos antes de que se establezca la causa raíz ó el alcance total del defecto de calidad.

- 14.22. Con el fin de comprobar la robustez del procedimiento de retirada, en el caso de los ATMPs autorizados, debe considerarse la posibilidad de realizar simulacros de retiradas. Sin embargo, un simulacro puede no ser adecuado en determinadas situaciones (por ejemplo, ATMPs autólogos, ATMPs alogénicos en un escenario donante compatible, ATMPs donde el tiempo entre fabricación y administración del producto sea muy breve).
- 14.23. Todas las autoridades competentes implicadas deben ser informadas antes del inicio de una operación de retirada, a menos que se requiera una medida urgente para proteger la salud pública.
- 14.24. Se debe establecer un plan de acción para los casos en los que el producto no pueda retirarse porque ya se ha administrado al paciente(s).
- 14.25. Además de las retiradas, hay otras acciones de reducción del riesgo que pueden considerarse para gestionar los riesgos que presentan los defectos de calidad, tales como la transmisión de información apropiada a los profesionales de la salud.

Consideraciones adicionales para los ATMPs en investigación.

- 14.26. Los procedimientos para la recuperación de los ATMPs en investigación y para documentar dicha recuperación, deben acordarse con el promotor, en colaboración con el fabricante, si fuera diferente. El fabricante, el investigador y el representante del promotor deben comprender sus obligaciones de acuerdo al procedimiento de recuperación. Para facilitar la retirada, debe mantenerse un inventario detallado de los envíos realizados por el fabricante.

15. Medidas de control medioambiental para los ATMPs que contienen o consisten en Organismos Modificados Genéticamente

- 15.10. La manipulación de los ATMPs que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente puede plantear un riesgo para el medio ambiente, requiriendo la implementación de medidas de control adicionales. Como primer paso, debe llevarse a cabo una evaluación de los riesgos teniendo en cuenta el riesgo del ATMP aislado, así como el riesgo en caso de expansión dentro de una célula hospedadora permisiva. La evaluación del riesgo debe derivar en una clasificación como productos de riesgo insignificante, bajo, moderado o alto para el medio ambiente.
- 15.11. Las medidas de contención deben establecerse de acuerdo al riesgo del producto que se maneje, incluyendo medidas relativas al diseño de los locales, medidas organizativas y técnicas y medidas relativas al tratamiento de los residuos.
- 15.12. Cuando se utilizan vectores virales de replicación limitada deben establecerse medidas para prevenir la introducción de virus salvajes, que pueden conducir a la formación de



vectores recombinantes replicativos. La manipulación de vectores virales deberá realizarse en un área segregada y en una cabina de seguridad biológica o en un aislador.

- 15.13. Deben aplicarse medidas de descontaminación adecuadas cuando el personal o los materiales se muevan desde un área que contenga organismos modificados genéticamente a un área que no los contenga, o entre áreas que contengan distintos organismos modificados genéticamente. En la medida de lo posible, deben considerarse flujos unidireccionales.
- 15.14. También deben establecerse planes de emergencia (adaptados al nivel de riesgo) que cubran las acciones a llevar a cabo en caso de una liberación accidental al medio ambiente. El plan debe prever medidas/procedimientos de contención, protección del personal, limpieza, descontaminación y gestión de residuos, así como la notificación a las autoridades competentes locales y, cuando proceda, a los servicios de emergencia.
- 15.15. En el caso de los ATMPs autorizados, la evaluación de riesgos, las medidas de contención y el plan(es) de emergencia deben formar parte del plan de gestión de riesgos.
- 15.16. La presente sección se entenderá sin perjuicio de los requisitos que puedan ser aplicables a los ATMPs en investigación en virtud de la Directiva de 2001/18/CE²³ y la Directiva 2009/41/CE²⁴

16. Reconstitución del producto después de la liberación de lotes

16.1 Actividades de reconstitución

- 16.10. Las actividades de reconstitución pueden realizarse en el lugar de administración (por ejemplo, en las farmacias hospitalarias) fuera de un entorno de NCF.
- 16.11. Para el propósito de esta guía, el término «reconstitución» cubre las actividades requeridas después de la liberación del lote y previas a la administración del ATMP al paciente, y que no pueden considerarse como una etapa de fabricación²⁵. Ninguna actividad que implique una manipulación sustancial puede, sin embargo, ser considerada como una reconstitución (por ejemplo, cultivo). Las manipulaciones sustanciales deben realizarse de acuerdo con las NCF.

²³ Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de marzo de 2001, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva del Consejo 90/220/CEE, (DO L 106 de 17.4.2001, p. 1).

²⁴ Directiva 2009/41/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de mayo de 2009 relativa a la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente (DO L 125 de 21.5.2009, p. 75).

²⁵ La disgregación y el modulado son parte de procedimientos quirúrgicos y por lo tanto no son ni actividades de fabricación ni de reconstitución.



16.12. Los siguientes son ejemplos de actividades de reconstitución relevantes para los ATMPs. Cabe destacar que estos ejemplos no pueden extrapolarse a otros medicamentos distintos a los ATMPs:

- Etapas de descongelación, lavado, cambio de tampón, centrifugación, necesarias para eliminar la solución de conservación (por ejemplo, DMSO), eliminación de impurezas relacionadas con el proceso (cantidad residual de solución de conservación, células muertas), incluido el filtrado.
- (Re) suspensión, disolución o dilución con solvente/tampón, dispersión.
- Mezclado del producto con las células del propio paciente, con un adyuvante y/o con otras sustancias añadidas para la administración (incluidas las matrices). Sin embargo, la mezcla de un vector de terapia génica con células autólogas es una actividad de fabricación que debe llevarse a cabo de acuerdo con las NCF.
- La división del producto y su uso en dosis separadas, la adaptación de la dosis (por ejemplo, contaje de células).
- Carga en sistemas de liberación/dispositivos quirúrgicos, transferencia a una bolsa/jeringa de infusión

16.13. Los pasos mencionados anteriormente solo pueden ser parte del proceso de reconstitución si está debidamente justificado que estos pasos no pueden llevarse a cabo como parte del proceso de fabricación antes de la liberación de lotes sin repercusiones negativas sobre el producto. Además, estas actividades solo pueden considerarse «reconstitución» cuando se lleven a cabo en el lugar de administración (i.e. no se acepta que estos pasos sean subcontratados a un tercero que no cumpla con las NCF).

16.2 Obligaciones del fabricante del ATMP en relación con las actividades de reconstitución.

16.14. El fabricante o – cuando proceda- el promotor o el titular de la autorización de comercialización, debe describir el proceso de reconstitución, incluyendo el equipo que vaya a utilizarse y los requisitos en el lugar de administración. Las instrucciones deben ser lo suficientemente detalladas y claras para evitar efectos negativos en la calidad del producto (por ejemplo, cuando la reconstitución implique la descongelación, se deberán describir el período de espera a temperatura ambiente, el ratio de cambio de temperatura durante la descongelación, el uso de baños de agua, etc.

16.15. Del mismo modo, cuando la reconstitución requiera la utilización de solventes y/u otros materiales, estos deben estar especificados o, cuando proceda, ser proporcionados.

16.16. En el caso de los ATMPs autorizados, el fabricante debe validar el proceso de reconstitución que deba seguirse desde el momento de la liberación del lote hasta el momento de la administración al paciente; es decir, debe demostrarse, a través de



estudios adecuados, que el proceso de reconstitución especificado es suficientemente robusto y consistente, de modo que el producto pueda ser administrado sin efecto negativo en el perfil de calidad/seguridad/eficacia del ATMP.

- 16.17. El cumplimiento del lugar de administración con el proceso de reconstitución definido queda fuera de la responsabilidad del fabricante y también está fuera del alcance de las normas de correcta fabricación.

17 Producción automatizada de ATMPs

17.1 Principios generales

- 17.10. Se aplicarán los requisitos del Reglamento (CE) Nº 1394/2007 si el resultado de un sistema de producción automatizada (en adelante, «equipos automatizados») cumple con la definición de ATMP. Esto es, se aplicarán los requisitos de las NCF (tal y como se establece en estas Directrices) tanto en el caso de los ATMPs autorizados como en los ATMPs utilizados en el entorno de un ensayo clínico.
- 17.11. El uso de equipos automatizados puede facilitar el cumplimiento de ciertos requisitos de las NCF y también puede aportar ciertas ventajas con respecto a la calidad del producto. Esta sección expone algunos aspectos específicos relevantes para el uso de esta tecnología para la fabricación de ATMPs pero, a menos que se indique lo contrario, las demás secciones de las presentes Directrices son también aplicables.

17.2 Equipos automatizados

- 17.12. El fabricante del ATMP es responsable de la calidad del ATMP y, por lo tanto, tiene que asegurar la idoneidad del equipo automatizado para la finalidad específica prevista.
- 17.13. Si bien el nivel de esfuerzo para demostrar la idoneidad puede reducirse cuando el equipo automatizado está certificado para su uso previsto de acuerdo con la legislación de la UE sobre productos sanitarios (marcado CE), se hace hincapié en que el marcado CE puede no ser relevante (es decir, equipos automatizados que no tienen la calificación de productos sanitarios) y que, en cualquier caso, no es suficiente para demostrar la idoneidad como se requiere en las presentes Directrices.
- 17.14. Las siguientes obligaciones del fabricante de ATMP son de especial relevancia:
- 17.15. - Cualificación del equipo: Es de aplicación el proceso de cualificación, tal y como se describe en la sección 10.1. Las especificaciones de los requisitos de usuario deben ser claras, inequívocas y lo suficientemente detalladas para garantizar la idoneidad del equipo automatizado para las operaciones previstas.
- 17.16. A su vez, la cantidad de información recibida por parte del fabricante del equipo automatizado debe ser suficiente para que el fabricante del ATMP comprenda perfectamente el funcionamiento del equipo automatizado y para identificar los pasos



críticos para la calidad, seguridad y eficacia del producto. Cuando sea apropiado, deben desarrollarse pruebas y procedimientos de trabajo adicionales por parte del fabricante del ATMP (por ejemplo, en caso de lagunas en la información proporcionada por el fabricante del equipo automatizado o desviaciones con respecto a las instrucciones de funcionamiento proporcionadas).

- 17.17. Los equipos automatizados no deben utilizarse fuera de las recomendaciones de su fabricante/proveedor, a menos que el nuevo modo de funcionamiento haya sido validado en su totalidad.
- 17.18. - Deben desarrollarse procedimientos normalizados de trabajo (PNT): Los PNTs deben ser claros y lo suficientemente detallados como para asegurar que los operarios entiendan el proceso de fabricación y los riesgos asociados. Los PNTs también deben asegurar que cualquier desviación pueda ser rápidamente identificada y que se tomen las medidas apropiadas.
- 17.19. - Mantenimiento adecuado: El mantenimiento del equipo automatizado es esencial para garantizar unas condiciones óptimas de uso y para evitar desviaciones involuntarias/casos de mal funcionamiento.
- 17.20. El fabricante debe describir un programa de servicios/calibraciones a intervalos regulares requerido para asegurar el buen funcionamiento del equipo automatizado. A su vez, el fabricante del ATMP debe garantizar que el programa de mantenimiento se lleva a cabo. Cuando proceda, la división de responsabilidades entre el fabricante del equipo automatizado y el fabricante del ATMP deberá establecerse por escrito.
- 17.21. - Procesado Aséptico: El equipo automatizado sólo debe utilizarse bajo unas condiciones que aseguren un procesado aséptico (por ejemplo, mediante la validación de los procesos de limpieza, la esterilización de materiales de uso múltiple que están en contacto con el producto, o las comprobaciones adecuadas de la integridad del equipo, como las pruebas de presión o de fuga, etc.).
- 17.22. Deben mantenerse registros de lote y trazabilidad.

17.3 Personal

- 17.23. El personal que participe en la producción debe estar formado de manera adecuada y los riesgos asociados al proceso deben ser debidamente comprendidos (incluyendo los riesgos para la eficacia del producto).

17.4 Locales

- 17.24. Tal como se explica en la sección 9.5.1, la sala en la que se utilice un sistema cerrado debe ser al menos de grado D. La transferencia del material al/desde el equipo es un paso crítico y debe establecerse un procedimiento validado para proteger al producto del riesgo de contaminación.



17.25. La sección 9.5.1 también explica las condiciones bajo las cuales, excepcionalmente, los sistemas cerrados pueden estar colocados en un ambiente controlado, pero no clasificado.

17.5 Producción y validación del proceso

17.26. Debe definirse el momento en que el proceso de fabricación comienza y termina. Asimismo, deben establecerse claramente el papel y las responsabilidades de todos los agentes implicados en las diferentes etapas.

17.27. Las posibilidades para la realización de los controles en proceso pueden verse limitadas por el proceso cerrado continuo. En tales casos, si es técnicamente posible, debe llevarse a cabo una monitorización en continuo de los parámetros críticos de proceso y de otros parámetros de entrada que afecten a la calidad del producto (según lo indicado en la autorización de comercialización/ ensayo clínico). Cuando la monitorización en continuo no sea técnicamente posible, se requiere una monitorización a intervalos adecuados teniendo en cuenta la criticidad del parámetro y los riesgos. Deben mantenerse los datos de los parámetros de proceso como parte del expediente del lote.

17.28. También debe llevarse a cabo la validación del proceso aséptico a través de la prueba de simulación del proceso aséptico (media fill). Se recomienda una frecuencia bianual, aunque esta podría adaptarse teniendo en cuenta los riesgos (véase la sección 9.5.2).

17.6 Persona cualificada y certificación de lotes

17.29. La certificación del lote es un requisito fundamental para todos los medicamentos, incluyendo los ATMPs que son fabricados utilizando equipos automatizados.



Glosario

1. **Aislador:** Una unidad descontaminada dotada con una calidad de aire grado A (ISO 5) o superior, que proporciona un aislamiento robusto continuo en su interior respecto al ambiente externo (es decir, aire de la sala limpia adyacente y personal).
2. **Animales**
 - **Fundadores:** Animales a partir de los cuales derivan los animales de origen/donantes.
 - **Libres de patógenos específicos (SPF):** Materiales procedentes de animales (por ejemplo, embriones de pollos o cultivos celulares), empleados para la producción o el control de calidad de ATMPs, derivados de grupos de animales (por ejemplo, rebaños o manadas) libres de patógenos específicos. Esos rebaños o manadas se definen como animales que comparten un ambiente común y tienen sus propios cuidadores que no tienen contacto con grupos no SPF.
3. **Área:** Un “área” es un espacio. Se considera como un área única un conjunto específico de salas dentro de un edificio asociado con la producción de uno o múltiples productos y que cuenta con una unidad de tratamiento de aire común.
 - **Área confinada:** Área construida (equipada con tratamiento y filtración de aire adecuadas) y que funciona de forma que previene la contaminación del medio ambiente externo por agentes biológicos procedentes del interior del área.
 - **Área limpia:** Área diseñada, mantenida y controlada para prevenir la contaminación por partículas y microbiológica. En la serie de normas ISO 14644 pueden encontrarse referencias para la cualificación de salas limpias y dispositivos de aire limpio.

Área limpia crítica: Área en la que el producto está expuesto a las condiciones ambientales.

Entorno del área limpia: Ambiente alrededor del área limpia crítica.
 - **Área segregada:** Un área segregada dentro de una planta de fabricación es aquella que requiere un criolmacenamiento separado, una sala de producción separada con HVAC separado, restricciones en el movimiento del personal y los equipos (sin medidas de descontaminación adecuadas) y equipos dedicados exclusivamente reservados para la producción de un tipo de producto, con un perfil de riesgo específico.



4. Banco de células

- **Sistema de banco de células:** Un sistema de banco de células es aquel en el que se fabrican lotes sucesivos de un producto por cultivo en células derivadas del mismo banco de células maestro. Se utiliza cierto número de recipientes del banco de células maestro para preparar un banco de células de trabajo. El sistema de banco de células debe validarse a nivel de pases o número de duplicaciones de población que exceda al conseguido durante la producción rutinaria.

- **Banco de células maestro (patrón o primario):** Cultivo de células (totalmente caracterizadas) distribuido en envases en una única operación, tratado conjuntamente de forma que se garantice su uniformidad y almacenado de manera que se asegure su estabilidad. El banco de células maestro se usa para la obtención de todos los bancos de células de trabajo.

- **Banco de células de trabajo:** Cultivo de células derivadas del banco de células maestro y destinado a ser utilizado en la producción de cultivos celulares.

5. **Cualificación de locales y equipos:** Ver sección 10.1.

6. **Cualificación de proveedores:** Proceso diseñado para asegurar la idoneidad de los proveedores. La cualificación de los proveedores puede hacerse a través de distintos medios, por *ejemplo* mediante cuestionarios de calidad, auditorías, etc.

7. **Esclusa:** Un espacio cerrado, con dos o más puertas, que está interpuesto entre dos o más salas (e.j de distinto nivel de limpieza) con el fin de controlar el flujo de aire entre dichas salas cuando hay que acceder a las mismas. La esclusa está diseñada para ser utilizada tanto por personas como por materiales.

8. **Estado de las salas:**

- **En reposo:** El estado « en reposo» es la condición en la que todos los sistemas HVAC e instalaciones están funcionando pero sin personal y con los equipos parados. Los límites de partículas se deben alcanzar tras un corto « período de limpieza» de aproximadamente 15-20 minutos después de completar las operaciones.

- **En funcionamiento:** El estado “en funcionamiento” es la condición en la que todos los equipos e instalaciones están funcionando y el personal está trabajando de acuerdo con el procedimiento de fabricación.

9. **Expediente de especificación del producto:** Un expediente que contiene, o refiere a expedientes que contienen, las especificaciones, instrucciones y otra información



necesaria para la fabricación de un medicamento en investigación y para realizar la certificación de lotes. El contenido específico de este expediente se explica en la sección 6.2.

10. **Fabricación por campaña:** La fabricación secuencial de una serie de lotes del mismo producto en un periodo de tiempo dado, seguida de un estricto cumplimiento de las medidas de control preestablecidas antes de pasar a otro producto. Es posible utilizar el mismo equipo para distintos productos siempre que se apliquen medidas de control adecuadas.
11. **Producto intermedio:** Material parcialmente elaborado que debe pasar aún por otras fases de la producción antes de convertirse en producto a granel.
12. **Lote de siembra**
 - **Sistema de lotes de siembra:** Un sistema de lotes de siembra es aquel en el cual lotes sucesivos de un producto derivan de un mismo lote de siembra maestro, hasta alcanzar un nivel dado de pases. Para la producción de rutina, un lote de siembra de trabajo se prepara a partir del lote de siembra maestro. El producto final deriva del lote de siembra de trabajo y el número de pases experimentado a partir del lote de siembra maestro no ha superado a aquel cuya seguridad y eficacia haya sido demostrada en ensayos clínicos. El origen y el historial de los pases del lote de siembra maestro y del lote de siembra de trabajo deben estar registrados.
 - **Lote de siembra maestro (patrón o primario):** Cultivo de un microorganismo (virus o bacterias) distribuido en recipientes en una sola operación de forma que se garantice la uniformidad, se evite la contaminación y se asegure la estabilidad.
 - **Lote de siembra de trabajo:** Cultivo de un microorganismo (virus o bacterias) derivado del lote de siembra maestro y destinado a ser utilizado en producción.
13. **Manipulación sustancial:** El criterio de manipulación sustancial se establece en el Artículo 2(1) del Reglamento (CE) N° 1394/2007. Se pueden encontrar directrices adicionales en el documento del CAT «Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products» (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_cont.ENT_000296.jsp)
14. **Materiales de partida:** La definición de «materiales de partida» está recogida en la parte IV del Anexo de la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
15. **Materias primas:** La definición de «materias primas» se establece en la parte IV del Anexo de la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.



16. **Medicamentos de terapia avanzada (“ATMP”)**: Medicamentos de terapia génica, medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular, tal y como se definen en el artículo 2 del Reglamento sobre ATMPs.
17. **Orden de fabricación**: Documento que contiene la solicitud del promotor para fabricar un producto dado. El documento debe ser inequívoco y debe referirse al expediente de especificación del producto y al protocolo del ensayo clínico pertinente cuando proceda.
18. **Producto a granel**: Cualquier producto que haya pasado por todas las fases de producción excepto el acondicionamiento final.
19. **Sala limpia**: Una sala diseñada, mantenida, y controlada para prevenir la contaminación por partículas y microbiológica de los productos. A dicha sala se le asigna una clasificación de limpieza de aire apropiada, que ha de cumplir de manera reproducible.
20. **Sistema cerrado**: Un sistema de proceso diseñado y que opera para evitar la exposición del producto o material al ambiente de la sala. Los materiales pueden ser introducidos al sistema cerrado, pero la adición debe realizarse de forma que se evite la exposición del producto al ambiente de la sala (por ejemplo, a través conectores estériles o sistemas de fusión).

Puede ser necesario abrir un sistema cerrado (por ejemplo, para instalar un filtro o hacer una conexión), pero ha de volver al estado cerrado a través de una etapa de sanitización o esterilización previa al uso.
21. **Stock celular**: Células primarias expandidas hasta un número determinado de células para ser alícuotadas y utilizadas como material de partida para la producción de un número limitado de lotes de un ATMP basado en células.
22. **Validación de limpieza**: Ver sección 10.2.
23. **Verificación de limpieza**: Obtención de evidencias a través de los análisis adecuados después de cada lote/campaña para demostrar que los contaminantes, residuos del producto anterior o agentes de limpieza se han reducido por debajo de un umbral predefinido.