PRÓSPERA ZEDE

Roatan, Islas de la Bahía,
21 de diciembre de 2023

Atte:
Abg. Erick F. Hernández
Secretario / Coordinador
Comision Permanente CAMP
Zonas de Empleo y Desarrollo Económico

Estimado Secretario Hernández,

Deseamos notificarle y presentarle la reciente acción oficial de la Zona de Empleo y Desarrollo Económico Próspera ("Próspera ZEDE") de acuerdo con la Ley Orgánica de las ZEDE, así como con la Sección §3-2-220-0-0-0-1 de la Carta Constitutiva y las Normativas de Próspera ZEDE (antes "ZEDE de North Bay"), enmendado por §§1-1-36-0-0-0-1.01 hasta 1-12-36-0-0-0-12.03. (12 de septiembre de 2019)

Específicamente, el 14 de diciembre de 2023, el Secretario Técnico promulgó con la aprobación de los fiduciarios debidamente designados del Consejo de Fiduciarios de Próspera ZEDE, en o por encima del umbral de mayoría de dos tercios de las personas elegibles, segúne es requerido para aprobar y regulación adjunto titulado "Próspera Health Services Regulation A", §3-2-220-0-0-0-1. La votación se llevó a cabo de acuerdo con los procedimientos requeridos por la Carta Constitutiva y las Normativas de Próspera ZEDE, y con todas las debidas deliberaciones.

En consecuencia, como Secretario Técnico de Próspera ZEDE, y en nombre del Consejo de Fiduciarios, respectivamente, presentamos ante el Comité para la Adopción de Mejores Prácticas reglamento, el cual certificamos y atestiguamos es una copia auténtica del correspondiente registro público recibido y mantenido por el Secretario del Consejo de Fiduciarios de Próspera ZEDE. De acuerdo con nuestro curso habitual de conducta con todas las normativas anteriormente presentadas al CAMP, esta norma tiene el estatus de ser aprobada por el CAMP, a menos que sea desaprobada antes de la fecha límite especificada en la Carta de Próspera ZEDE.

Se ruega tenga a bien acusar recibo de la presente correspondencia y de su anexo.

. . .

PRÓSPERA ZEDE

Dear Secretary Hernández:

We wish to notify you and present to you the recent official action of the Próspera Economic Development and Employment Zone ("Próspera ZEDE") in accordance with ZEDE's Organic Law, as well as Section §3-2-220-0-0-0-1of the Charter and Bylaws of Próspera ZEDE (formerly "ZEDE of North Bay"), as amended by §§1-1-36-0-0-0-1.01 through 1-12-36-0-0-0-12.03. (12th of September of 2019)

Specifically, on 14th of December of 2023, the Technical Secretary promulgated with the approval of the duly appointed trustees of the Council of Próspera ZEDE, at or above the threshold of a two-thirds majority of eligible persons required to approve and adopt the regulation, herein titled "Próspera Health Services Regulation A", §3-2-220-0-0-0-1, The vote was conducted in accordance with the procedures required by the Charter and Bylaws, and with all due deliberations.

Accordingly, as Technical Secretary of Próspera ZEDE, and on behalf of the Council, respectively, we submit to the Committee for the Adoption of Best Practices the attached regulation, which we certify and attest is an authentic copy of the corresponding public record received and maintained by the Secretary of the Council. As per our usual course of conduct with all prior rules presented to CAMP, this rule has the status of being approved by CAMP unless it is disapproved before the governing deadline specified in the Próspera ZEDE Charter.

Please acknowledge receipt of this correspondence and its annex.

Muy atentamente,

Jorge C. Colindres
Jorge C. Colindres (Dec 22, 2023 10:21 CST)

Sr. Jorge C. Colindres
Secretario Técnico
Próspera ZEDE
jcolindres@prosperazede.hn

Erick A. Brimen
Erick A. Brimen (Dec 29, 2023 14:16 CST)

Sr. Erick A. Brimen
Secretario del Consejo
Próspera ZEDE
ebrimen@prospera.hn

Acuse de Recibo/Receipt Acknowledged

Erick F Hernandez Sanz
Erick F Hernandez Sanz (May 4, 2024 19:12 MDT)

May 4, 2024

Abg. Erick F. Hernández — Fecha/Date
Secretario / Coordinador
Comision Permanente CAMP
Zonas de Empleo y Desarrollo Económico

cc: Abg. Ebal Diaz
Ing. Arnaldo Castillo
Abg. Francisco Flores
Abg. Carlos Suazo

Codification:	§ 3-2-220-0-0-0-1
Title:	Próspera Health Services Regulation A
Promulgation Date:	The Date on Which 6 Votes Approve the Regulation (including Technical Secretary)
Authority for Promulgation:	Próspera ZEDE ("PZ") Charter and Bylaws, as amended, §§1-3-36-0-0-0-3.05(4) and/or 3.09(8). Próspera ZEDE continues to enjoy the same rights and authorities as originally granted to it by virtue of the Promoter and Organizer's acquired rights and entitlement to legal stability under Articles 18, 61, 96, 105 and 106 of the Constitution of the Republic of Honduras, Article 10.4 of CAFTA-DR, and Article 16.4 of the Agreement for the Promotion and Reciprocal Protection of Investments between Honduras and Kuwait, as well as a certain amended legal stability agreement approved by PZ Resolutions §§5-1-130-0-0-0-1 and 5-1-160-0-0-0-1, among other authorities.

OPERATIVE TEXT OF PZ RULE/ACTION:

RESOLVED that the undersigned Technical Secretary promulgates with the prior approval of the trustees of the Próspera Council the following rule/action:

The attached Regulation which is incorporated herein by reference.

ROLL CALL OF VOTES:		
1.	**Approving Promulgation?**	Approve/Aprobar
By: Jorge C. Colindres (Dec 12, 2023 12:50 CST)		
Name: Jorge C. Colindres	**Title: Council Trustee**	
Caveat(s) to Vote:		
2.	**Approving Promulgation?**	Approve/Aprobar
By: Erick A. Brimen (Dec 14, 2023 15:58 CST)		
Name: Erick A. Brimen	**Title: Council Trustee**	
Caveat(s) to Vote:		
3.	**Approving Promulgation?**	Approve/Aprobar
By: Gabriel Delgado Ayau (Dec 12, 2023 16:41 CST)		
Name: Gabriel Delgado Ayau	**Title: Council Trustee**	
Caveat(s) to Vote:		
4.	**Approving Promulgation?**	Approve/Aprobar
By: oliver porter (Dec 13, 2023 10:01 EST)		
Name: oliver porter	**Title: Council Trustee**	
Caveat(s) to Vote:		
5.	**Approving Promulgation?**	Approve/Aprobar
By: Jeanette Doran (Dec 12, 2023 14:10 EST)		
Name: Jeanette Doran	**Title: Council Trustee**	
Caveat(s) to Vote:		

6.	**Approving Promulgation?**	Approve/Aprobar
By: Erick A. Brimen (Dec 21, 2023 18:21 CST)		
Name: Erick A. Brimen	**Title: Council Trustee**	
Caveat(s) to Vote: Signing as Council Secretary for Sergio Bendana due to lack of response. Vote above should be regarded as indicating Sergio was "Absent". EAB EAB		
7.	**Approving Promulgation?**	Approve/Aprobar
By: Deborah Mills (Dec 14, 2023 15:16 EST)		
Name: Deborah Mills	**Title: Council Trustee**	
Caveat(s) to Vote:		
8.	**Approving Promulgation?**	Absent/Ausente
By:		
Name:	**Title: Council Trustee**	
Caveat(s) to Vote:		
9.	**Approving Promulgation?**	Absent/Ausente
By:		
Name:	**Title: Council Trustee**	
Caveat(s) to Vote:		

Technical Secretary Action

PZ Rule/Action Promulgated with Prior Council Approval?	Yes/Si
By: Jorge C. Colindres (Dec 12, 2023 12:50 CST)	TECHNICAL SECRETARY PRÓSPERA ZEDE 2022-2029 SECRETARIO TÉCNICO
Name: Jorge C. Colindres	**Title: Technical Secretary**
Caveat(s) to Adoption:	

Council Secretary Certification	
Is this record certified as evidencing the official act of the PZ and duly noted in its public records?	Yes/Si
By: *Erick A. Brimen* Erick A. Brimen (Dec 14, 2023 15:58 CST)	
Name: Erick A. Brimen	**Title: Council Secretary**
Caveat(s) to Certification:	

Codificación:	§ 3-2-220-0-0-0-1
Título:	Próspera Servicios de Salud Reglamento A
Fecha de Promulgación:	La fecha en la que 6 votos aprueban el Reglamento (incluido el Secretario Técnico)
Autoridad para la Promulgación:	Carta y Estatutos de Próspera ZEDE ("PZ"), según enmendados, §§1-3-36-0-0-0-3.05(4) y/o 3.09(8). Prospera ZEDE continúa gozando de los mismos derechos y facultades que le fueron originalmente otorgados en virtud de los derechos adquiridos por el Promotor y Organizador y de su derecho a la estabilidad jurídica en virtud de los Artículos 18, 61, 96, 105 y 106 de la Constitución de la República de Honduras, el Artículo 10. 4 del CAFTA-DR, y el artículo 16.4 del Acuerdo para la Promoción y Protección Recíproca de las Inversiones entre Honduras y Kuwait, así como un determinado convenio de estabilidad jurídica modificado y aprobado por las Resoluciones de PZ §§5-1-130-0-0-0-1 y 5-1-160-0-0-0-1, entre otras autoridades.

TEXTO OPERATIVO DE LA REGLA/ACCIÓN PZ:

RESUELVE que el Secretario Técnico abajo firmante promulgue, con la aprobación previa de los fideicomisarios del Consejo de Próspera, la siguiente norma/acción:

El Reglamento adjunto, que se incorpora al presente documento por referencia.

VOTACIÓN NOMINAL:		
1.	**¿Aprobando la Promulgación?**	Approve/Aprobar
Por: Jorge C. Colindres Jorge C. Colindres (Dec 12, 2023 12:50 CST)		
Nombre: Jorge C. Colindres	**Título: Fideicomisario del Consejo**	
Advertencia(s) para votar:		
2.	**¿Aprobando la Promulgación?**	Approve/Aprobar
Por: Erick A. Brimen Erick A. Brimen (Dec 14, 2023 15:58 CST)		
Nombre: Erick A. Brimen	**Título: Fideicomisario del Consejo**	
Advertencia(s) para votar:		
3.	**¿Aprobando la Promulgación?**	Approve/Aprobar
Por: Gabriel Delgado Ayau Gabriel Delgado Ayau (Dec 12, 2023 16:41 CST)		
Nombre: Gabriel Delgado Ayau	**Título: Fideicomisario del Consejo**	
Advertencia(s) para votar:		

4.	**¿Aprobando la Promulgación?**	Approve/Aprobar
Por: oliver porter (Dec 13, 2023 10:01 EST)		
Nombre: oliver porter	**Título: Fideicomisario del Consejo**	
Advertencia(s) para votar:		
5.	**¿Aprobando la Promulgación?**	Approve/Aprobar
Por: Jeanette Doran (Dec 12, 2023 14:10 EST)		
Nombre: Jeanette Doran	**Título: Fideicomisario del Consejo**	
Advertencia(s) para votar:		
6.	**¿Aprobando la Promulgación?**	Approve/Aprobar
Por: Erick A. Brimen (Dec 21, 2023 18:21 CST)		
Nombre: Erick A. Brimen	**Título: Fideicomisario del Consejo**	
Advertencia(s) para votar: Firma como Secretario del Consejo Sergio Bendana por falta de respuesta. El voto anterior debe considerarse como indicación de que Sergio estaba "Ausente".		
EAB EAB		

7.	**¿Aprobando la Promulgación?**	Approve/Aprobar
Por: Deborah Mills (Dec 14, 2023 15:16 EST)		
Nombre: Deborah Mills	**Título: Fideicomisario del Consejo**	
Advertencia(s) para votar:		
8.	**¿Aprobando la Promulgación?**	Absent/Ausente
Por:		
Nombre:	**Título: Fideicomisario del Consejo**	
Advertencia(s) para votar:		
9.	**¿Aprobando la Promulgación?**	Absent/Ausente
Por:		
Nombre:	**Título: Fideicomisario del Consejo**	
Advertencia(s) para votar:		

Acción de la Secretario Técnico	
Regla/acción de PZ promulgado con la aprobación previa del Consejo?	Yes/Si
Por: Jorge C. Colindres (Jorge C. Colindres (Dec 12, 2023 12:50 CST))	
Nombre: Jorge C. Colindres	**Título: Secretario Técnico**
Advertencia(s) a la adopción:	
Certificación del Secretario del Consejo	
¿Está este registro certificado como evidencia del acto oficial de la PZ y debidamente anotado en sus registros públicos?	Yes/Si
Por: Erick A. Brimen (Erick A. Brimen (Dec 14, 2023 15:58 CST))	
Nombre: Erick A. Brimen	**Título: Secretario del Consejo**
Advertencia(s) a la Certificación:	

Chapter 1. General Provisions

Section 1. Title. This Regulation shall be known as “Próspera Health Services Regulation A.”

Section 2. Purpose and Objectives.

(a) The purpose of this Regulation is to establish the regulatory requirements for the provision of health, medical and related services by health service providers as well as to regulate certain health, medical and related services that are offered and/or performed using advanced medical techniques or innovative means.

(b) The objectives of this Regulation are: (1) To generate trust in relation to health service providers and the services and products they offer; (2) To protect the consumers of health services; (3) To increase access to health services; (4) To promote innovation; (5) To provide best practice suggestions in medical, medical research, and human cell and tissue operations manufacturing, processing, and usage operations.

Section 3. Definitions. The following definitions shall govern its interpretation and enforcement:

(a) “Administrative Action” means administrative instructions, policies, determinations, and directives by the body charged with relevant executive or administrative authority under the Próspera Charter or governing Rule. Administrative Actions are intended to implement Rules and consequently are subordinate to Rules. Administrative Actions shall be published where necessary to comply with Próspera’s obligation under the Próspera Charter to furnish due process.

(b) “Alternative Cancer Treatments” means alternative and complementary treatments for cancer demonstrated to be safe and effective in prior applications in a statistically significant population and yet to be approved by the USFDA.

(c) “CFR” means the United States Code of Federal Regulations.

(d) “Conventional Medical Services” means all medical services lawfully permitted in a designated location within the United States, including cancer treatments, regenerative medicine and cell therapies, and therapeutic biologics applications, as updated and/or augmented at any time and from time to time. These expressly exclude Alternative Cancer Treatments, Gene and Plasmid Therapies, and Regenerative Medicine and Cell Therapies.

(e) “Covered Regulated Industry Person” means any Regulated Industry Person in the Health Industry primarily engaged in Health Services (Comprehensive), as well as incidental operations in other aspects of the Health Industry, as defined in the Próspera Industrial Regulation Statute.

(f) “Gene and Plasmid Therapies” mean techniques that modify a person's cellular activity via gene expression and resulting products to treat or mitigate disease demonstrated to be safe and effective in prior applications in a statistically significant population and yet to be approved by the USFDA.

(g) “GSP” means Próspera’s General Service Provider, selected in accordance with Article VII of the Próspera Charter.

(h) “Health Services (Comprehensive)” means the health, medical and related services described in Chapter 2, Section 1 of this Regulation.

(i) “Health Services Provider” means a person with a permit under the Próspera Permit Resolution to carry on the business of Health Services (Comprehensive) in the Health Industry (as defined by the Próspera Industrial Regulation Statute).

(j) “Health Service Providers” means providers of Health Services (Comprehensive).

(k) “Health Training and Education” means training and education that promote an understanding of human health, including health specialist training and education.

(l) “Institutional Review Board” means an administrative body established to protect the rights and welfare of human research subjects recruited to participate in research activities conducted under the auspices of the institution with which it is affiliated and structured to satisfy the guidelines and requirements of research involving human subjects set forth by the WHO as well as select, adapted provisions of the US FDA’s CFR United States Federal Regulations: 21 CFR Part 812.7 & 812.28, where applicable, (as set forth in Exhibits A and B).

(m) “PTSD and TBI” mean respectively, “Post Traumatic Stress Disorder” and “Traumatic Brain Injury”.

(n) “Medical Research with Institutional Review Board Oversight” means systematic studies to gain information and understanding about human health that are designed to develop or contribute to general scientific knowledge, including clinical trials, and are overseen by a bona fide Institutional Review Board or Independent Ethics Committee.

(o) “Operation of Laboratories” means the operation of medical and diagnostic laboratories and classified and unclassified clean rooms for processing of human tissue for the purposes of regenerative and cell therapy treatments.

(p) “Pharmaceutical Compounding” means pharmaceutical manufacturing of compounded products.

(q) “Pharmacy Operations” means the operation of pharmacies.

(r) “Processing and Manufacturing” means the processing and manufacturing of non-embryonic birth tissue products and other human cell and tissue products.

(s) “Próspera” means the special regime zone established by and through the Próspera Charter known as “Próspera ZEDE” under the ZEDE Organic Law by CAMP and the Technical Secretary, including its instrumentalities; and shall be deemed to include previous references to “ZEDE Village of North Bay,” the “Village of North Bay,” the “ZEDE of North Bay” and the “ZNB,” all of which shall be deemed to relate to the same special regime zone governed under the Próspera Charter.

(t) “Próspera Charter” means the Próspera August 23, 2018, Charter and Bylaws, as amended, and restated on September 13, 2019, codified as §§1-1-36-0-0-0-1.01 through 1-12-36-0-0-0-12.03, and as amended from time to time. The definitions of the Próspera Charter shall supplement this Resolution.

(u) “Próspera Entity Registry” means the Entity Registry established in accordance with Article XI of the Próspera Charter pursuant to the Próspera Entity Statute, codified at §§2-1-43-0-0-0-1, et seq.

(v) “Próspera Financial Responsibility Resolution” means the Próspera Financial Responsibility Resolution, §5-2-91-0-0-0-1, et seq., as amended from time to time.

(w) “Próspera Financial Responsibility Statute” means the Próspera Financial Responsibility Statute, §2-2-76-0-0-0-1, et seq., as amended from time to time.

(x) “Próspera Industrial Regulation Statute” means the statute codified in §§2-2-28-0-0-0-1 through 2-2-28-0-0-0-7, as amended from time to time.

(y) “Próspera Personal Registry” means the Personal Registry established in accordance with Article XI of the Próspera Charter pursuant to the Próspera Personal Registry Statute, codified at §§2-1-44-0-0-0-1, et seq.

(z) “Próspera Promoter and Organizer” means Honduras Próspera, Inc. (f/k/a Sociedad Para el Desarrollo Socioeconómico de Honduras, LLC), a corporation domiciled in Delaware, USA.

(aa) “Próspera Uniform Commercial Code” refers to the portion of the RCLC codified as §§2-3-4-0-3-5-3501 through 3509, as amended from time to time, together with the “Próspera Uniform Commercial Code Sub-Registry Resolution,” §§5-1-140-0-0-0-1, et seq., as amended from time to time.

(bb) “Qualified Insurance Policy” has the same meaning as in the Próspera Financial Responsibility Resolution.

(cc) “Qualified Insurer” has the same meaning as in the Próspera Financial Responsibility Resolution.

(dd) “RCLC” means the Roatan Common Law Code, §§2-3-4-0-1-0-1001 through 2-3-4-0-5-0-5004, adopted by Próspera on December 14, 2018.

(ee) “Regenerative Medicine and Cell Therapies” includes cell therapies, therapeutic tissue engineering products, human cell and tissue products, and combination products using any such therapies or products defined in the United States under 21 CFR Part 1271, §1271.3, as set forth in Exhibit __E_, that have been demonstrated to be safe and effective in prior applications in a statistically significant population. The utilization of 21 CFR 1271, §1271.3, for the purposes of this Petition is to establish universal terminology; it is not meant for the regulation of the therapeutic use of any product which falls under 21 CFR 1271 in Próspera.

(ff) “Regulated Industry” has the same meaning as in the Próspera Industrial Regulation Statute.

(gg) “Regulated Industry Permit” means a permit issued to Regulated Industry Persons (as defined in the Próspera Industrial Regulation Statute) under the Próspera Permit Resolution, codified in §§5-1-45-0-0-0-1, et seq., as amended from time to time.

(hh) “Regulated Industry Person” has the same meaning as in the Próspera Industrial Regulation Statute.

(ii) “Related Retail and/or Distribution Services” means the sale and/or distribution of goods and services related to Conventional Medical Services, Regenerative Medicine and Cell Therapies, Alternative Cancer Treatments, Gene and Plasmid Therapies, Wound Healing, the Operation of Laboratories, Processing and Manufacturing, Pharmaceutical Compounding, Pharmacy Operations, Medical Research with Institutional Review Board Oversight, and Health Training and Education. This expressly includes human and cell tissue products.

(jj) “Rule” or “Rules” means all or any part of the Statutes, Regulations, Ordinances, or Resolutions promulgated pursuant to section 3.09(8) of the Próspera Charter.

(kk) “USFDA” means the United States Food and Drug Administration.

(ll) “USP” means the United States Pharmacopoeia-National Formulary.

(mm) “WHO” means the World Health Organization.

(nn) “Wound Healing” means treatments to promote the replacement of destroyed or damaged tissue with newly produced tissue, including bandages; liquid bandages; ointments; topicals; USFDA Class I, II, and

III devices; biologics in the 351 and/or 361 pathways of the USFDA; supplements; nutraceuticals; ancillaries, such as hyperbaric oxygen therapy; and prescription products.

(oo) "ZEDE Organic Law" means articles 294, 303 and 329 of the Constitution of the Republic of Honduras and Decree 120-2013 of the National Congress of Honduras.

Section 4. Authority and Findings of the Technical Secretary and Council of Trustees.

(a) Notwithstanding National Congress Decrees 32-2022 and 33-2022 (the "Repeal Decrees"), it is the finding of the Technical Secretary and Council of Trustees that Próspera continues to enjoy the same rights and authorities as originally granted to it under the Próspera Charter under the ZEDE Organic Law by virtue of the Promoter and Organizer's acquired rights and entitlement to legal stability under Articles 18, 61, 96, 105, and 106 of the Constitution of the Republic of Honduras, Article 10.4 of CAFTA-DR, and Article 16.4 of the Agreement for the Promotion and Reciprocal Protection of Investments between Honduras and Kuwait, as well as a certain amended legal stability agreement approved by Resolutions §§5-1-130-0-0-0-1, 5-1-160-0-0-0-1.

(b) Article 33 of the ZEDE Organic Law, as preserved and applied to Próspera, establishes that the ZEDEs are authorized to establish their own health systems.

(c) This Regulation codifies the proposed Rule advanced by the petition to adopt optimal regulatory practices originally presented before the Technical Secretary and Council of Trustees of Próspera by GARM LLC, a Próspera limited liability company, pursuant to Section 4(d) of the Próspera Industrial Regulation Statute. The publication of this Regulation at https://pzgps.hn constitutes conclusive evidence of its promulgation as a Rule by the Technical Secretary with the prior approval of the Council of Trustees of Próspera.

(d) The petition to adopt optimal regulatory practices originally presented by GARM LLC is based on its long history of offering certain cancer treatments, gene or plasmid therapies, cell therapies, and regenerative medicine therapies to consumers and their documented safety and efficacy during such period. GARM LLC follows strict United States and WHO guidelines and standard operating procedures for its policies and procedures.

(e) This Regulation was approved for Covered Regulated Industry Persons after extensive fact-finding hearings on each element required to be considered pursuant to Section 4 of the Próspera Industrial Regulation Statute. As such, this Regulation is authorized by Section 4(d) and (f) of the Próspera Industrial Regulation Statute based on the finding and determination of the Technical Secretary and Próspera Council that it advances the legitimate public purpose of codifying optimal regulatory practices in the Health Industry relative to Health Services (Comprehensive), as well as incidental operations in other relevant aspects of the Health Industry and any other incidentally implicated Regulated Industry.

Section 5. Regulatory Principles. This Regulation is based on, and shall be interpreted and enforced consistently with, the principles of:

(a) *Proportionality:* the degree of the rigor applicable to the entities providing Health Services (Comprehensive) must be differentiated and proportional and shall be established according to the risks inherent to the particular activities carried out by each entity.

(b) *Flexibility:* The regulation should allow different business models to coexist and change over time without the need to constantly modify it.

(c) *Comprehensiveness:* For the regulation to fulfill its purpose, it must not only address the specific aspects of the regulated activity in particular but must also regulate related goods and services and aspects, to allow companies to generate economies of scale and improve their competitiveness at the local and regional level.

(d) *Modularity:* The regulation must recognize that health services traditionally provided in a comprehensive manner can be broken down and, therefore, there may be service providers that only perform one component of the supply chain of the traditional service, which is why the requirements that each entity must comply with will be directly related to the services it intends to provide. Furthermore, sections of this Regulation may be interpreted as best practice guidelines.

(e) *Innovation:* Advanced medical techniques and their irruption in the way health services are provided has increased their capacities. The purpose of this Regulation is to establish an environment that will facilitate the development of projects for innovation, which will be reflected in the development of new health services, thus increasing the number of people who use them, by increasing their scope and decreasing the degree of difficulty and cost.

(f) *Fostering Competition:* The establishment of regulation facilitates the path for entities that provide health services to develop their activities within an existing framework which facilitates their operation, development, and growth, also promoting interaction with entities that provide conventional health services.

(g) *Consumer Protection:* The existence of a regulatory framework for the development of health reduces information asymmetry and allows consumers to participate in this market in a safer and more informed manner; but without paternalism of the sort that encourages consumers to conduct themselves without due care for their own interests.

Section 6. Recognition and Scope

(a) Recognition. The performance of Health Services (Comprehensive) is a recognized Regulated Industry in the Health Industry within Próspera.

(b) Scope. For those who elect to be governed by it in accordance with the Próspera Industrial Regulation Statute, this Regulation known as *Próspera Health Services Regulation A* regulates: (1) Conventional Medical Services; (2) Regenerative Medicine and Cell Therapies; (3) Alternative Cancer Treatments; (4) Gene and Plasmid Therapies; (5) Wound Healing; (6) Treatment protocols for PTSD and TBI (7) Operation of Laboratories; (8) Tissue Processing and Manufacturing; (9) Pharmaceutical Compounding; (10) Pharmacy Operations; (11) Medical Research with Institutional Review Board Oversight; (12) Health Training and Education; and (13) Related Retail and/or Distribution Services.

(c) Covered Regulated Industry Persons may elect to operate in compliance with this Regulation in regard to general operations and/or in regard to specified projects by giving notice of such election to the GSP and propagating such notice as required generally of regulatory elections by the Próspera Industrial Regulation Statute.

(d) This Regulation only governs: (1) Covered Regulated Industry Persons who have elected to be governed by it and (2) such other persons who have contractually consented to be governed by it (with Próspera and the GSP deemed intended third party beneficiaries of any contract between such a Covered Regulated Industry Person and any other person agreeing to be governed by this Regulation).

(e) Any person entering into a contract as defined by the RCLC in respect to services furnished in the Health Industry by a Covered Regulated Industry Person, who has elected to being governed by this Regulation,

shall be deemed to have contracted to being governed by this Regulation if such contract gives notice of such election unless governance by this Regulation is expressly and unequivocally disclaimed in the same contract.

(f) Próspera is the exclusive regulatory authority relative to the Health Industry subject to the ZEDE Organic Law. References to foreign regulatory agencies are intended to indicate the source of relevant guidelines and promulgated best practices.

Section 7. Effect of Election.

(a) Safe Harbor. Pursuant to Section 4(f)(ii) of the Próspera Industrial Regulation Statute, upon demonstrating good faith compliance with this Regulation in regard to general operations or in regard to specified projects for which the corresponding election has been made, each such Covered Regulated Industry Person shall be conclusively deemed in compliance with Section 5 of the Próspera Industrial Regulation Statute and not subject to the penalty or injunctive remedy authorized by Section 6 of the Próspera Industrial Regulation Statute with respect to such general operations or specified projects.

(b) Investigation and Enforcement.

(1) Each Covered Regulated Industry Person who elects to operate in compliance with this Regulation, either generally or in regard to specified projects, and any other person who contractually consents to being governed by this Regulation thereby (i) consents to the exercise of the investigatory and enforcement authorities specified in this Regulation by the designated agencies or their duly authorized delegates; (ii) shall undertake to secure such further consents from third parties as may be necessary to assure compliance with such investigatory and enforcement authorities; and (iii) shall include in their contractual relations with impacted third parties notice of the foregoing investigatory and enforcement authorities.

(2) The GSP may enforce this Regulation by peaceful self-help, such as through directing the Registrar of the Próspera Property Registry, Próspera Entity Registry and Próspera Personal Registry, as well as the Próspera Permit Registrar to cease, modify or suspend services available to any noncompliant person.

(3) The GSP may coordinate or delegate investigatory and enforcement actions with and to Qualified Insurers and their compliance auditors upon request in accordance with the terms and conditions of any Qualified Insurance Policy.

(c) Indemnification. Pursuant to Section 4(c)(vi) of the Próspera Industrial Regulation Statute, by electing to operate under this Regulation in regard to general operations or in regard to specified projects for which the corresponding election has been made, each such Covered Regulated Industry Person hereby indemnifies Próspera from any and all liability that it may incur as a result of approving this Regulation, including any and all liability that may arise as a result of exercising the foregoing investigatory and enforcement authorities. To secure the foregoing indemnification obligation, by virtue of electing to be governed under this Regulation, each Covered Regulated Industry Person shall be deemed to have granted Próspera a secured interest under the Próspera Uniform Commercial Code in the proceeds of its Qualified Insurance Policy, should corresponding coverage exist under the same.

Chapter 2. Provision Of Health Services (Comprehensive)

Section 1. Requirements for the Provision of Health Services (Comprehensive). Prior to starting to provide any of the Health Services (Comprehensive) provided in Section 1(a) through Section 1(j) below, the provider must petition the Próspera Council, or its designated Health Industry Committee, if any, to adopt optimal regulatory practices for each such Health Services (Comprehensive), including in such petition

either the applicable Health Industry-relevant treatment regulations of a designated national and subnational jurisdiction within specified below, as if operating in that jurisdiction outside of Próspera, if any, or the applicable treatment protocols approved and reviewed by an Institutional Review Board, if any, under which the provider proposes to furnish services in the Health Industry within the jurisdiction of Próspera. The provider must also demonstrate before the Próspera Council, in the manner, means, and conditions established by the Próspera Council, the ability to comply with the applicable requirements detailed below for each Health Services (Comprehensive) included in such petition:

(a) For *Conventional Medical Services*: all Health Industry-relevant regulatory mandates that would apply to operations and business activities in the designated location within the United States or the Republic of Honduras outside of Próspera (including both general and special regulation, such as "Maquila" special regulation), including all regulatory mandates of each national and subnational governing body for such location, and in accordance with the Joint Commission Standards for Ambulatory Surgery Centers;

(b) For *Regenerative Medicine and Cell Therapies:* treatments that have been proven to be safe and effective in prior applications in a statistically significant population or are currently approved by a bona fide Institutional Review Board for research;

(c) For *Alternative Cancer Treatments*: treatments that have been proven to be safe in prior applications;

(d) For *Gene and Plasmid Therapies*: treatment protocols that have been reviewed, approved, and remain in good standing by a bona fide Institutional Review Board;

(e) For *Wound Healing*: all Health Industry-relevant regulatory mandates that would apply to operations and business activities in a designated national and subnational jurisdiction within the United States, including all regulatory mandates of each national and subnational governing body for such location, as if operating in that jurisdiction outside of Próspera;

(f) Treatment protocols for post-traumatic stress disorder and traumatic brain injury that have been proven safe and effective in a statistically significant population or are utilized under supervision by a bona fide Institutional Review Board. These protocols will include ketamine (or similar) and/or certain safe and natural psychedelics under physician supervision.

(g) For *Operation of Laboratories*: all Health Industry-relevant regulatory mandates that would apply to operations and business activities in a designated national and subnational jurisdiction within the United States, as if operating in that jurisdiction outside of Próspera.

(h) For *Processing and Manufacturing:* all Health Industry-relevant regulatory mandates that would apply to operations and business activities in a designated national and subnational jurisdiction within the United States, as if operating in that jurisdiction outside of Próspera, and in accordance with U.S. 21 CFR 600 Good Tissue Manufacturing Practices, as set forth in Exhibit D, for products defined in 21 CFR 1271, §1271.3, with the exception of reporting, marketing & claims, submissions, and audits.

(i) For *Pharmaceutical Compounding:* all Health Industry-relevant regulatory mandates that would apply to operations and business activities in a designated national and subnational jurisdiction within the United States, as if operating in that jurisdiction outside of Próspera, and in accordance with the USFDA's Current Good Manufacturing Practice standards in a USP compounding cleanroom as set forth in Exhibit F. with the exception of reporting, marketing & claims, submissions, and audits.

(j) For *Pharmacy Operations:* all Health Industry-relevant regulatory mandates that would apply to operations and business activities in a designated national and subnational jurisdiction within the United

States, as if operating in that jurisdiction outside of Próspera; with the exception of reporting, marketing & claims, submissions, and audits.

(k) For *Medical Research with Institutional Review Board Oversight:* treatment protocols approved and reviewed by an Institutional Review Board, and in accordance with the WHO's Handbook for Good Clinical Research Practice as set forth in Exhibit C with the exception of reporting, marketing & claims, submissions, and audits, as well as therapeutic usage;

(l) For *Health Training and Education:* all regulatory mandates and the procedural law applicable in Próspera pursuant to the RCLC, if any; and

(m) For *Related Retail and/or Distribution Services:* all regulatory mandates and the procedural law applicable in Próspera pursuant to the RCLC, if any.

Section 2. For the simultaneous provision of two or more of the services indicated in this Chapter, the applicant must prove that it complies with each and every one of the requirements applicable to each of the services it intends to provide.

Section 3. Information Obligations. A Health Service Provider must provide through an informed consent document or otherwise to its clients and the general public for each of the services that it offers and/or provides any information required by all regulatory mandates that would apply to operations and business activities in the designated location within the United States, including all regulatory mandates of each national and subnational governing body for such location.

Section 4. Waste Management. Waste management, including non-hazardous waste disposal, transport, and storage facilities and hazardous waste disposal, remediation, transport, and storage facilities and related services, shall comply with the applicable standards established by the Republic of Honduras for controlling waste from the time it is generated until its ultimate disposal, as if operating in that jurisdiction outside of Próspera.

Section 5. The GSP, at any time, subject to override by Rule, may suspend the authorization to perform any of the activities regulated by this Regulation, as to any entity that does not comply with the requirements established by the optimal regulatory practices approved by the Próspera Council, or its Health Committee, pursuant to this Regulation for each of such Health Services provided for the exercise of the respective activity. The foregoing, notwithstanding the penalties applicable to the entity for the corresponding non-compliance.

Section 6. Deference to Qualified Insurers. The GSP may defer to the determinations, policies, and procedures of Qualified Insurers relative to determinations of compliance with the regulatory requirements of this Chapter.

Chapter 3. Penalties and Cancellation of Regulated Industry Permit.

Section 1. Serious Violations. For the purposes of the provisions of this Regulation, the following shall be considered serious infractions by Covered Regulated Industry Persons who elect to be governed by this Regulation: (a) Providing the services regulated by this Regulation without having previously complied with the requirements and conditions established for the provision of such services; (b) knowingly submitting false information to the GSP; and (c) knowingly delivering false information to clients or the general public regarding the matters indicated in Chapter 2, Section 3 of this Regulation.

Section 2. Cancellation of Permits. Subject to de novo review by the default Arbitration Service Provider of Próspera or such other agreed-upon alternative dispute resolution service provider, the GSP may cancel

any permit of and prohibit the continued operations of any Covered Regulated Industry Person who elects to be governed by this Regulation in the event of serious non-compliance with the mandates and protocols referred to in Chapter 2, Section 1 of this Regulation, or who has carried out activities other than those regulated by this Regulation.

Chapter 4. Institutional Review Board: Medical Oversight for Research Involving Human Subjects

Section 1. Purpose and Scope.

The purpose of this Chapter is to encourage, to the extent consistent with the protection of public health and safety and with ethical standards, the discovery and development of useful medical, surgical, and healthcare related products, devices, biologics, pharmaceuticals, gene therapies, natural products, and procedures intended for human use, and to that end to maintain optimum freedom for scientific investigators in their pursuit of this purpose. This purpose can be accomplished by the utilization of an established Institutional Review Board that recognizes the need for ethical research proposed by responsible sponsors and/or investigators to bring established safe and effective products to consumers in a reasonable time frame.

(a) Sponsors are required to submit proposed investigations for Institutional Review Board or Independent Ethics Committee ("IEC") review and approval prior to commencing clinical trials or studies.

(b) This Chapter requires compliance with the WHO Guidelines Handbook for Good Clinical Practices ("GCP") with the addition of an adapted version of FDA's 21 CFR 812.7 (Exhibit A) to address and allow for, across all investigations involving human subjects, participant-funded studies, and trials. This Regulation additionally allows for post phase I commercialization of products and services once safety has been officially determined and accepted by a bona fide Institutional Review Board or IEC.

(c) This Chapter requires compliance with the U.S. FDA's CFR 812.28 (Exhibit B) where applicable, only for the purpose of conducting offshore clinical trials and studies for certain device and applicable premarket applications for the purpose of providing Sponsors and Investigators the robust guidance required to submit findings to the US FDA or other authoritative body. Because of multiple cross-referencing within 812.28, the entire body of CFR 812 has been submitted for reference ONLY.

(d) This Chapter is designed to ensure integrity in research and safety for patients, while mitigating the expensive, time prohibitive, and lengthy bureaucratic procedural requirements of medical research currently required in the U.S. and other countries.

(e) Institutional Review Board: The purpose of this section is to utilize an established Institutional Review Board to serve as the governing body responsible for reviewing, approving, or rejecting, and overseeing research involving human subjects, to include but not be limited to, initial pilot studies, clinical trials, clinical studies, and/or case studies of medical and health related companies participating in research involving human subjects. "Medical and Health related companies" shall include, but not be limited to, conventional medical, surgical, pharmaceutical, regenerative medicine, gene therapy, natural products, devices, topicals, supplements, and biological.

(f) The Institutional Review Board shall enforce the regulations, standards, and guidelines set forth by the WHO Guidelines Handbook for GCP in this proposal to ensure safety, quality, and ethical practices in the medical field under the framework of this Regulation.

Section 2. Composition of the Institutional Review Board.

(a) The Institutional Review Board may be composed of individuals with expertise in various medical disciplines, including, but not limited to, medical professionals, health care administrators, legal professionals, and patient advocates.

(b) Provided that it is not determined by a final decision of the default Arbitration Service Provider, or other dispute resolution service or institution having jurisdiction over the matter, to be noncompliant with the Rules of Próspera, GARM International Foundation's IRB is designated as the official Institutional Review Board responsible for overseeing the activities of the companies, sponsors, investigators, and medical professionals operating under this Regulation.

(c) The members of the Institutional Review Board may be appointed by the associates of The GARM International Foundation and/or proposed by Próspera considering their qualifications, experience, and reputation in the medical field.

(d) The GARM International Foundation's IRB will provide one seat to a Próspera appointed representative.

Section 3. Powers and Responsibilities of the Institutional Review Board.

(a) To develop and implement policies, regulations, and guidelines to govern the research activities of medical and allied medical companies and practitioners operating under this Regulation for the purpose of research involving human subjects.

(b) Conduct periodic inspections, audits and evaluations of research involving human subjects to ensure compliance with established regulations, standards, and guidelines.

(c) Review and approve applications for licenses, permits, certifications and registrations required for medical businesses and professionals applying for research projects under this Regulation; the Institutional Review Board has the authority to outsource such vetting and credentialing through an established and reputable third-party credentialing company located in the U.S. or other pertinent territory.

(d) Investigate complaints, ethical violations, cases of malpractice and other misconduct by medical companies and professionals participating in research involving human subjects under this Regulation and take appropriate disciplinary action as necessary.

(e) Collaborate with relevant authorities in Próspera to promote best practices, research, and advances in the medical field.

(f) Provide guidance, support and education to companies and medical professionals to improve their knowledge of and compliance with regulations and standards relevant to this Regulation.

(g) Maintain a publicly accessible database of licensed medical businesses and professionals, along with relevant information on their qualifications, certifications, and disciplinary history participating in research under this Regulation.

Section 4. Meetings and Decision-Making Process.

(a) The Institutional Review Board shall hold periodic meetings, quarterly at a minimum, to discuss matters related to the regulation and oversight of sponsors and practitioners and to review new submissions for research purposes.

(b) The Institutional Review Board has an established a decision-making process, which may include voting, consensus, or other appropriate mechanisms, to ensure effective decision-making and accountability.

Section 5. Reporting and Accountability.

(a) The Institutional Review Board shall submit periodic reports to the Próspera Board describing its activities, findings, changes in its Board Members and permissions/licenses issued or revoked.

(b) The Institutional Review Board shall maintain transparency and accountability in its operations, ensuring that its decisions, actions, and processes are subject to review and scrutiny by the Próspera authority.

Section 6. Funding and Resources

(a) The GARM International Foundation's IRB shall be provided by Covered Regulated industry Persons with adequate financial resources, staff, and infrastructure to carry out its functions effectively.

(b) Funding for the Institutional Review Board shall be provided by fees and fines collected from businesses and medical professionals requesting and participating in research activities.

Chapter 5. Final Provisions.

Section 1. The effective date of the *Próspera Health Services Regulation A* shall be the date on which it is published, after promulgation in accordance with the provisions of the Próspera Charter.

Section 2. As of the effective date, as to Covered Regulated Industry Persons who elect to be governed by it, this *Próspera Health Services Regulation A* shall control and supersede, to the extent of any inconsistency, any Rule or Administrative Action addressing the matters contemplated herein and previously adopted by Próspera to the extent consistent with the hierarchy among the Rules.

Section 3. To the maximum extent authorized by the ZEDE Organic Law and consistent with the hierarchy among the Rules, this *Próspera Health Services Regulation A* shall be the sole and exclusive legal authority on its subject matter within the spatial scope of competence of Próspera.

Section 4. Referenced incorporated foreign laws and standards shall be reviewed every five (5) years after its effective date by the Council of Trustees and Technical Secretary (or a Council Committee to which such responsibility is delegated) and this Regulation shall be updated by amendment to include the most recent version of the same unless otherwise determined by Council Action.

EXHIBIT A

Adaptations to US 21 CFR 812.7
Prohibition of Promotion and Other Practices Pertaining to Clinical Studies and Trials Involving Human Subjects in Próspera

A sponsor, investigator, or any person acting for or on behalf of a sponsor or investigator **shall not:**

(a) Promote or test market an investigational product or protocol, until after an Institutional Review Board/IEC has determined officially the relative safety of the product or protocol under investigation; specifically that the benefits of the product or protocol may outweigh any treatment associated risks.

(b) Commercialize an investigational product or protocol by charging the subjects or investigators for a product or protocol a **price larger than that necessary to recover costs of manufacture, research, development, and handling.**

(c)Represent that an investigational device, product or protocol is safe or effective for the purposes for which it is being investigated prior to completion of Phase I studies which have been accepted by an Institutional Review Board/IEC as safe, or until a study proves efficacy in Phases II and III, or future studies.

(d) Make efficacy claims in a commercialization process that are not supported by final Phase II or III documentation.

EXHIBIT B

GARM International Foundation's IRB conducts clinical trials that allow for, but are not limited to:

§ 812.28 Acceptance of data from clinical investigations conducted outside the United States (pertaining to Devices)

(a) *Acceptance of data from clinical investigations conducted outside the United States to support an IDE or a device marketing application or submission (an application under section 515 or 520(m) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, a premarket notification submission under section 510(k) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, or a request for De Novo classification under section 513(f)(2) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act).* FDA will accept information on a clinical investigation conducted outside the United States to support an IDE or a device marketing application or submission if the investigation is well-designed and well-conducted and the following conditions are met:

(1) A statement is provided that the investigation was conducted in accordance with good clinical practice (GCP). For the purposes of this section, GCP is defined as a standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analysis, and reporting of clinical investigations in a way that provides assurance that the data and results are credible and accurate and that the rights, safety, and well-being of subjects are protected. GCP includes review and approval (or provision of a favorable opinion) by an independent ethics committee (IEC) before initiating an investigation, continuing review of an ongoing investigation by an IEC, and obtaining and documenting the freely given informed consent of the subject (or a subject's legally authorized representative, if the subject is unable to provide informed consent) before initiating an investigation. GCP does not require informed consent in life-threatening situations when the IEC reviewing the investigation finds, before initiation of the investigation, that informed consent is not feasible and either that the conditions present are consistent with those described in § 50.23 or § 50.24(a) of this chapter, or that the measures described in the protocol or elsewhere will protect the rights, safety, and well-being of subjects.

(2) In addition to the information required elsewhere in parts 807, 812, and 814 of this chapter, as applicable, the information in paragraph (b) of this section is submitted, as follows:

(i) For an investigation of a significant risk device, as defined in § 812.3(m), the supporting information as described in paragraph (b) of this section is submitted.

(ii) For an investigation of a device, other than a significant risk device, the supporting information as described in paragraphs (b)(1), (4), (5), (7) through (9), and (11) of this section is submitted, and the supporting information as described in paragraph (b)(10) of this section and the rationale for determining the investigation is of a device other than a significant risk device are made available for agency review upon request by FDA.

(iii) For a device investigation that meets the exemption criteria in § 812.2(c), the supporting information as described in paragraphs (b)(1), (4), (5), (7) through (11) of this section and the rationale for determining the investigation meets the exemption criteria in § 812.2(c) are made available for agency review upon request by FDA.

(3) FDA is able to validate the data from the investigation through an onsite inspection, or through other appropriate means, if the agency deems it necessary.

(b) *Supporting information.* A sponsor or applicant who submits data from a clinical investigation conducted outside the United States to support an IDE or a device marketing application or submission, in addition to information required elsewhere in parts 807, 812, and 814 of this chapter, as applicable, shall provide a description of the actions the sponsor or applicant took to ensure that the research conformed to GCP as described in paragraph (a)(1) of this section. The description is not required to duplicate information already submitted in the application or submission. Instead, the description must provide either the following information, as specified in paragraph (a)(2) of this section, or a cross-reference to another section of the application or submission where the information is located:

(1) The names of the investigators and the names and addresses of the research facilities and sites where records relating to the investigation are maintained;

(2) The investigator's qualifications;

(3) A description of the research facility(ies);

(4) A detailed summary of the protocol and results of the investigation and, should FDA request, case records maintained by the investigator or additional background data such as hospital or other institutional records;

(5) Either a statement that the device used in the investigation conducted outside the United States is identical to the device that is the subject of the submission or application, or a detailed description of the device and each important component (including all materials and specifications), ingredient, property, and principle of operation of the device used in the investigation conducted outside the United States and a comparison to the device that is the subject of the submission or application that indicates how the device used in the investigation is similar to and/or different from the device that is the subject of the submission or application;

(6) If the investigation is intended to support the safety and effectiveness of a device, a discussion demonstrating that the data and information constitute valid scientific evidence within the meaning of § 860.7 of this chapter;

(7) The name and address of the IEC that reviewed the investigation and a statement that the IEC meets the definition in § 812.3(t). The sponsor or applicant must maintain records supporting such statement, including records describing the qualifications of IEC members, and make these records available for agency review upon request;

(8) A summary of the IEC's decision to approve or modify and approve the investigation, or to provide a favorable opinion;

(9) A description of how informed consent was obtained;

(10) A description of what incentives, if any, were provided to subjects to participate in the investigation;

(11) A description of how the sponsor(s) monitored the investigation and ensured that the investigation was carried out consistently with the protocol; and

(12) A description of how investigators were trained to comply with GCP (as described in paragraph (a)(1) of this section) and to conduct the investigation in accordance with the protocol, and a statement on whether written commitments by investigators to comply with GCP and the protocol were obtained. Any signed written commitments by investigators must be maintained by the sponsor or applicant and made available for agency review upon request.

(c) *Waivers.*

(1) A sponsor or applicant may ask FDA to waive any applicable requirements under paragraphs (a)(1) and (b) of this section. A waiver request may be submitted in an IDE or in an amendment or supplement to an IDE, in a device marketing application or submission (an application under section 515 or 520(m) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, a premarket notification submission under section 510(k) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, or a request for De Novo classification under section 513(f)(2) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) or in an amendment or supplement to a device marketing application or submission, or in a pre-submission. A waiver request is required to contain at least one of the following:

(i) An explanation why the sponsor's or applicant's compliance with the requirement is unnecessary or cannot be achieved;

(ii) A description of an alternative submission or course of action that satisfies the purpose of the requirement; or

(iii) Other information justifying a waiver.

(2) FDA may grant a waiver if it finds that doing so would be in the interest of the public health.

(d) *Records.* A sponsor or applicant must retain the records required by this section for a clinical investigation conducted outside the United States as follows:

(1) If the investigation is submitted in support of an IDE, for 2 years after the termination or completion of the IDE; and

(2) If the investigation is submitted in support of a premarket approval application, a notice of completion of a product development protocol, a humanitarian device exemption application, a premarket notification submission, or a request for De Novo classification, for 2 years after an agency decision on that submission or application.

(e) *Clinical investigations conducted outside of the United States that do not meet conditions.* For clinical investigations conducted outside the United States that do not meet the conditions under paragraph (a) of this section, FDA may accept the information from such clinical investigations to support an IDE or a device marketing application or submission if FDA believes that the data and results from such clinical investigation are credible and accurate and that the rights, safety, and well-being of subjects have been adequately protected.

EXHIBIT C

Introduction

Good Clinical Research Practice (GCP) is a process that incorporates established ethical and scientific quality standards for the design, conduct, recording and reporting of clinical research involving the participation of human subjects. Compliance with GCP provides public assurance that the rights, safety, and well-being of research subjects are protected and respected, consistent with the principles enunciated in the Declaration of Helsinki and other internationally recognized ethical guidelines, and ensures the integrity of clinical research data. The conduct of clinical research is complex and this complexity is compounded by the need to involve a number of different individuals with a variety of expertise, all of who must perform their tasks skillfully and efficiently.
The responsibility for GCP is shared by all of the parties involved, including sponsors, investigators and site staff, contract research organizations (CROs), ethics committees, regulatory authorities and research subjects.

Background

For the purposes of this handbook, a general definition of human research is:
“Any proposal relating to human subjects including healthy volunteers that cannot be considered as an element of accepted clinical management or public health practice and that involves either
(i) physical or psychological intervention or observation, or
(ii) collection, storage and dissemination of information relating to individuals. This definition relates not only to planned trials involving human subjects but to research in which environmental factors are manipulated in a way that could incidentally expose individuals to undue risks.” (World Health Organization, Governance, rules and procedures, WHO Manual XVII).

Before medical products can be introduced onto the market or into public health programmes, they must undergo a series of investigations designed to evaluate safety and efficacy within the parameters of toxicity, potency, dose finding, and field conditions. Full information must be documented on therapeutic indications, method of administration and dosage, contraindications, warnings, safety measures, precautions, interactions, effects in target populations and safety information.

During the clinical research and development process, most medical products will only have been tested for short-term safety and efficacy on a limited number of carefully selected individuals. In some cases, as few as 100, and rarely more than 5000 subjects will have received the product prior to its approval for marketing. Given these circumstances and because the decision to allow a new product on the market has such broad public health significance, the clinical trial process and data must conform to rigorous standards to ensure that decisions are based on data of the highest quality and integrity.

In the early 1960s, widespread concern about the safety and control of investigational drugs and the clinical research process developed among members of the medical profession, the scientific

community, regulatory authorities, and the general public. In 1968, WHO convened a Scientific Group on Principles for Clinical Evaluation of Drugs. The Scientific Group was charged with reviewing and formulating principles for clinical evaluation of drug products, whether new or already marketed, including considerations for new indications or dosage forms for marketed products and new combination products. In 1975, another WHO Scientific Group was convened to specifically consider all aspects of the evaluation and testing of drugs and to formulate proposals and guidelines for research in the field of drug development. These reports formed the basis for WHO's "Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products", published in 1995, as well as many national and international guidelines that have subsequently been developed, including:

• International Conference on Harmonization (ICH) E6, "Good Clinical Practice: Consolidated Guideline" (1996)
• International Standards Organization (ISO), "Clinical investigation of medical devices for human subjects, Part I (General requirements) and Part 2 (Clinical investigation plans) (2001)
• Pan American Health Organization (PAHO). Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization (PANDRH). "Good Clinical Practices: Document of the Americas" (2005)

The conduct of clinical research in accordance with the principles of GCP helps to ensure that clinical research participants are not exposed to undue risk, and that data generated from the research are valid and accurate. By providing a basis both for the scientific and ethical integrity of research involving human subjects and for generating valid observations and sound documentation of the findings, GCP not only serves the interests of the parties actively involved in the research process, but also protects the rights, safety and wellbeing of subjects and ensures that investigations are scientifically sound and advance public health goals.

Objectives of this handbook

The objectives of this current WHO Handbook for GCP include the following:

• to support and promote the achievement of a globally applicable unified standard for the conduct of all clinical research studies on human subjects;
• to provide an overview and practical advice on the application and implementation of internationally accepted principles for GCP and clinical research in human subjects;
• to provide an educational and reference tool for anyone interested in, or intending to become or already actively engaged in, clinical research by providing the necessary background and insight into the reasons for the requirements of GCP and their efficient application;
• to assist editors in evaluating the acceptability of reported research for publication, and regulators in evaluating the acceptability of any study that could affect the use or the terms of registration of a medical product.

This handbook can be adopted or referenced by WHO Member States. Where national regulations or requirements do not exist or require supplementation, relevant regulatory authorities may designate or adopt these GCP principles and standards. Where national or adopted international standards are more demanding than WHO GCP, the former should take precedence.

Guidance on various aspects of clinical research is also available from several other national and international bodies such as, the International Conference on Harmonization (ICH), the International Standards Organization (ISO), the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), and the United States Food and Drug Administration (FDA). (See References)

Scope of this handbook

This handbook defines fourteen principles of GCP, and provides guidance and assistance in the application and implementation of these principles by all parties involved in the clinical research process. In describing each principle, the handbook articulates the research processes and systems that need to be in place, and within these, the roles and responsibilities of various stakeholders (notably sponsors, investigators, ethics committees, and regulatory authorities) involved in the conduct of health and clinical research studies.

To the extent possible, the principles of GCP should generally apply to all clinical research involving human subjects, and not just research involving pharmaceutical or other medical products. Included here are:

• studies of a physiological, biochemical, or pathological process, or of the response to a specific intervention – whether physical, chemical, or psychological – in healthy subjects or in patients;
• controlled studies of diagnostic, preventive or therapeutic measures, designed to demonstrate a specific generalizable response to these measures against a background of individual biological variation;
• studies designed to determine the consequences for individuals and communities of specific preventive or therapeutic measures;
• studies concerning human health-related behaviour in a variety of circumstances and environments;
• studies that employ either observation or physical, chemical, or psychological intervention. Such studies may generate records or make use of existing records containing biomedical or other information about individuals who may or may not be identifiable from the records or information. The use of such records and the protection of the confidentiality of data obtained from those records are discussed in the "International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies" (CIOMS, 1991, currently being updated).

Although some principles of GCP may not apply to all types of research on human subjects, consideration of these principles is strongly encouraged wherever applicable as a means of ensuring the ethical, methodologically sound and accurate conduct of human subjects' research.

Overview of the clinical research process

This section outlines key activities involved in the conduct of a clinical trial. This shows one possible sequence in which these activities may occur; other sequences (e.g. simultaneous completion of one or more activities) are also acceptable. Multiple parties are responsible for the success of these activities and procedures; the individual responsibilities of investigators,

sponsors, ethics committees, and regulatory authorities will be the topic of subsequent sections of this Handbook.

Key trial activities include:

1. Development of the trial protocol

Within GCP, clinical trials should be described in a clear, detailed protocol.
The sponsor, often in consultation with one or more clinical investigators, generally designs the study protocol; clinical investigators may also design and initiate clinical studies, as sponsor-investigators. Integral to protocol development are the concepts of risk identification, study design and control groups, and statistical methodology. The sponsor and clinical investigator(s) should be aware of any national/ local laws or regulations pertaining to designing, initiating, and conducting the study.

2. Development of standard operating procedures (SOPs)

All parties who oversee, conduct or support clinical research (i.e. sponsors, clinical investigators, Independent Ethics Committees/Institutional Review Boards [IECs/IRBs] monitors, contract research organizations [CROs]) should develop and follow written standard operating procedures (SOPs) that define responsibilities, records, and methods to be used for study-related activities. See WHO GCP Principles 6: Protocol Compliance; 7: Informed Consent; 11: Records; 12: Confidentiality/Privacy; and 14: Quality Systems.

Sponsors should consider preparing SOPs including those for:

• developing and updating the protocol, investigator's brochure, case report forms (CRFs), and other study-related documents;
• supplies procurement, shipping, handling, and accounting for all supplies of the investigational product;
• standardizing the activities of sponsors and study personnel (e.g. review of adverse event reports by medical experts; data analysis by statisticians);
• standardizing the activities of clinical investigators to ensure that trial data is accurately captured;
• monitoring, to ensure that processes are consistently followed and activities are consistently documented;
• auditing, to determine whether monitoring is being appropriately carried out and the systems for quality control are operational and effective.

Similarly, clinical investigators should consider developing SOPs for common trial-related procedures not addressed in the protocol. These may include but are not limited to: communicating with the IEC/IRB; obtaining and updating informed consent; reporting adverse events; preparing and maintaining adequate records; administering the investigational product; and accounting for and disposing of the investigational product.

IECs/IRBs should develop and follow written procedures for their operations, including but not limited to: membership requirements; initial and continuing review; communicating with the investigator(s) and institution; and minimizing or eliminating conflicts of interest.

Regulators should consider developing written procedures for activities pertaining to the regulation of clinical research. These may include but are not limited to: reviewing applications and safety reports; conducting GCP inspections (where applicable) and communicating findings to the inspected parties; and establishing an infrastructure for due process and imposing sanctions on parties who violate national/local law or regulations.

3. Development of support systems and tools

Appropriate support systems and tools facilitate the conduct of the study and collection of data required by the protocol. Support systems and tools include, but are not limited to, trial-related information documents (e.g. investigator's brochure, case report forms [CRFs], checklists, study flow sheets, drug accountability logs; see Overview Process 4: Generation and approval of trial-related information documents), computer hardware and software, electronic patient diaries, and other specialized equipment.

The sponsor is generally responsible for developing, maintaining, modifying, and ensuring the availability of support systems and tools for conducting the trial and collecting and reporting required data.

For example, the sponsor may consider developing/designing/providing/ designating:

• diagnostic or laboratory equipment required by the study protocol, and procedures/schedules for servicing the equipment according to the manufacturer's specifications;
• computer systems (hardware and software) to be used in the clinical trial (e.g. statistical or other software, electronic patient diaries, coding of personal data), and software validation systems, as needed;
• facsimile or other communications equipment to facilitate reporting of serious adverse events;
• information and training tools for clinical investigators and site personnel.

4. Generation and approval of trial-related documents

Development of trial-related documents may facilitate the conduct of the study, collection and reporting of study-related data, and analysis of study results.

The sponsor generally develops, designs, and provides various standardized forms and checklists to assist the clinical investigator and his/ her staff in capturing and reporting data required by the protocol.

Examples of trial information documents include, but are not limited to:

• investigator's brochure;

• checklists to identify and document the required steps for each of the various clinical trial activities (e.g. investigator selection, approvals and clearances, monitoring, adverse event reporting and evaluation, analysis of interim data);
• investigational supplies accountability forms to document the amount and source of investigational product shipped and received, the amount dispensed to subjects, and the return/destruction, as appropriate, of any unused product;
• signature logs and other forms to document by whom activities are completed, when, and the sequence in which they are carried out;
• case report forms (CRFs) for each scheduled study visit to capture all of the necessary data collected from and reported for each subject;
• informed consent documents;
• adverse event or safety reporting forms;
• administrative forms to track research funds and expenses;
• forms to disclose information about the investigator's financial, property, or other interests in the product under study, in accordance with national/local law or regulations;
• formats for reports of monitoring visits;
• formats for progress reports, annual reports, and final study reports.

5. Selection of trial sites and the selection of properly qualified, trained, and experienced investigators and study personnel

Clinical investigators must be qualified and have sufficient resources and appropriately trained staff to conduct the investigation and be knowledgeable of the national setting and circumstances of the site and study population(s). Sponsors should review the requirements of the study protocol to determine the type(s) of expertise required and identify clinical investigators who have the particular medical expertise necessary to conduct the study and who have knowledge, training and experience in the conduct of clinical trials and human subject protection.

6. Ethics committee review and approval of the protocol

Within GCP, studies must be reviewed and receive approval/ favourable opinion from an Independent Ethics Committee (IEC)/ Institutional Review Board (IRB) prior to enrollment of study subjects.

The investigator generally assumes responsibility for obtaining IEC/ IRB review of the study protocol. Copies of any approval/favourable opinion are then provided to the sponsor.

7. Review by regulatory authorities

Within GCP, studies must undergo review by regulatory authority(ies) for use of the investigational product or intervention in human subjects and to ensure that the study is appropriately designed to meet its stated objectives, according to national/regional/local law and regulations.

The sponsor is generally responsible for ensuring that the applicable regulatory authority(ies) review and provide any required authorizations for the study before the study may proceed. The sponsor should also list the trial in applicable and/or required clinical trial registry(ies).

8. Enrollment of subjects into the study: recruitment, eligibility, and informed consent
The clinical investigator has primary responsibility for recruiting subjects, ensuring that only eligible subjects are enrolled in the study, and obtaining and documenting the informed consent of each subject. Within GCP, informed consent must be obtained from each study subject prior to enrollment in the study or performing any specific study procedures.

9. The investigational product(s): quality, handling and accounting
Quality of the investigational product is assured by compliance with Good Manufacturing Practice (GMP) and by handling and storing the product according to the manufacturing specifications and the study protocol. GCP requires that sponsors control access to the investigational product and also document the quantity(ies) produced, to whom the product is shipped, and disposition (e.g. return or destruction) of any unused supplies. GCP also requires investigators to control receipt, administration, and disposition of the investigational product.

10. Trial data acquisition: conducting the trial
Research should be conducted according to the approved protocol and applicable regulatory requirements. Study records documenting each trial-related activity provide critical verification that the study has been carried out in compliance with the protocol.

11. Safety management and reporting
All clinical trials must be managed for safety. Although all parties who oversee or conduct clinical research have a role/responsibility for the safety of the study subjects, the clinical investigator has primary responsibility for alerting the sponsor and the IEC/IRB to adverse events, particularly serious/life-threatening unanticipated events, observed during the course of the research. The sponsor, in turn, has primary responsibility for reporting of study safety to regulatory authorities and other investigators and for the ongoing global safety assessment of the investigational product. A data and safety monitoring board (DSMB) may be constituted by the sponsor to assist in overall safety management.

12. Monitoring the trial
Sponsors generally perform site monitoring of a clinical trial to assure high quality trial conduct. The sponsor may perform such monitoring directly, or may utilize the services of an outside individual or organization (e.g. contract research organization [CRO]). The sponsor determines the appropriate extent and nature of monitoring based on the objective, purpose, design, complexity, size, blinding, and endpoints of the trial, and the risks posed by the investigational product.

The “on site” monitors review individual case histories in order to verify adherence to the protocol, ensure the ongoing implementation of appropriate data entry and quality control procedures, and verify adherence to GCP. In blinded studies, these monitors remain blinded to study arm assignment.

For an investigator-initiated study, the sponsor-investigator should consider the merits of arranging independent, external monitoring of the study, particularly when the study involves novel products or potential significant risks to subjects.

13. Managing trial data

Within GCP, managing clinical trial data appropriately assures that the data are complete, reliable and processed correctly, and that data integrity is preserved. Data management includes all processes and procedures for collecting, handling, manipulating, analysing, and storing/archiving of data from study start to completion.

The sponsor bears primary responsibility for developing appropriate data management systems. The sponsor and the investigator share responsibility for implementing such systems to ensure that the integrity of trial data is preserved.

Data management systems should address (as applicable):

• data acquisition;
• confidentiality of data/data privacy;
• electronic data capture (if applicable);
• data management training for investigators and staff;
• completion of CRFs and other trial-related documents, and procedures for correcting errors in such documents;
• coding/terminology for adverse events, medication, medical histories;
• safety data management and reporting;
• data entry and data processing (including laboratory and external data);
• database closure;
• database validation;
• secure, efficient, and accessible data storage;
• data quality measurement (i.e. how reliable are the data) and quality assurance;
• management of vendors (e.g. CROs, pharmacies, laboratories, software suppliers, off-site storage) that participate directly or indirectly in managing trial data and materials.

14. Quality assurance of the trial performance and data
Quality assurance (QA) verifies through systematic, independent audits that existing quality control systems (e.g. study monitoring: see Overview Process 12: Monitoring the trial; data management systems: see Overview Process 13: Managing trial data) are working and effective. Quality assurance audits may be performed during the course of the clinical trial and/or upon trial completion.

Sponsors bear primary responsibility for establishing quality systems and conducting quality assurance audits.

15. Reporting the trial

The results of each controlled study involving an investigational product should be summarized and described in an integrated clinical study report containing clinical data and statistical descriptions, presentations, and analyses. The report should be complete, timely, well-organized, free from ambiguity, and easy to review.

The sponsor is responsible for preparing clinical study reports. Such reports should generally include:

• a description of the ethical aspects of the study (e.g. confirmation that the study was conducted in accordance with basic ethical principles);
• a description of the administrative structure of the study (i.e. identification and qualifications of investigators/sites/other facilities);
• an introduction that explains the critical features and context of the study (e.g. rationale and aims, target population, treatment duration, primary endpoints);
• a summary of the study objectives;
• a description of the overall study design and plan;
• a description of any protocol amendments;
• an accounting of all subjects who participated in the study, including all important deviations from inclusion/exclusion criteria and a description of subjects who discontinued after enrollment;
• an accounting of protocol violations;
• a discussion of any interim analyses;
• an efficacy evaluation, including specific descriptions of subjects who were included in each efficacy analysis and listing of all subjects who were excluded from the efficacy analysis and the reasons for such exclusion;
• a safety evaluation, including extent of exposure, common adverse events and laboratory test changes, and serious or unanticipated or other significant adverse events including evaluation of subjects who left the study prematurely because of an adverse event or who died;
• a discussion and overall conclusions regarding the efficacy and safety results and the relationship of risks and benefits;
• tables, figures, and graphs that visually summarize the important results or to clarify results that are not easily understood;
• a reference list.

Where permitted, abbreviated or less detailed reports may be acceptable for uncontrolled or aborted studies.

WHO Principles of GCP

Principle 1: Research involving humans should be scientifically sound and conducted in accordance with basic ethical principles, which have their origin in the Declaration of Helsinki. Three basic ethical principles of equal importance, namely respect for persons, beneficence, and justice, permeate all other GCP principles.
Principle 2: Research involving humans should be scientifically justified and described in a clear, detailed protocol.
Principle 3: Before research involving humans is initiated, foreseeable risks and discomforts and any anticipated benefit(s) for the individual research subject and society should be identified.

Research of investigational products or procedures should be supported by adequate non-clinical and, when applicable, clinical information.
Principle 4: Research involving humans should be initiated only if the anticipated benefit(s) for the individual research subject and society clearly outweigh the risks. Although the benefit of the results of the trial to science and society should be taken into account, the most important considerations are those related to the rights, safety, and well-being of the research subjects.
Principle 5: Research involving humans should receive independent ethics committee/institutional review board (IEC/IRB) approval/ favourable opinion prior to initiation.
Principle 6: Research involving humans should be conducted in compliance with the approved protocol.
Principle 7: Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to research participation in accordance with national culture(s) and requirements. When a subject is not capable of giving informed consent, the permission of a legally authorized representative should be obtained in accordance with applicable law.
Principle 8: Research involving humans should be continued only if the benefit-risk profile remains favourable.
Principle 9: Qualified and duly licensed medical personnel (i.e. physician or, when appropriate, dentist) should be responsible for the medical care of research subjects, and for any medical decision(s) made on their behalf.
Principle 10: Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s) and currently licensed to do so, where required.
Principle 11: All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation, and verification.
Principle 12: The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s).
Principle 13: Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable Good Manufacturing Practice (GMP) and should be used in accordance with the approved protocol.
Principle 14: Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.

PRINCIPLE 1: ETHICAL CONDUCT
Research involving humans should be scientifically sound and conducted in accordance with basic ethical principles, which have their origin in the Declaration of Helsinki. Three basic ethical principles of equal importance, namely respect for persons, beneficence, and justice, permeate all other GCP principles enumerated below.
Ethical principles have been established by many national and international bodies, including:
1) The World Medical Association. Declaration of Helsinki;
2) The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects;
3) Other guidelines (see References).

Application

Principle 1 is applied through:
• design and approval of the protocol;
• informed consent;
• scientific and ethical review;
• a favourable risk/benefit assessment;
• fair and transparent procedures and outcomes in the selection of research subjects;
• compliance with national and international laws, regulations, and standards.

Questions and Answers:
What is meant by "respect for persons" and how is it most directly implemented within GCP?
"Respect for persons incorporates at least two ethical convictions: first, that individuals should be treated as autonomous agents, and second, that persons with diminished autonomy are entitled to protection." (The Belmont Report; CIOMS, International Ethical Guidelines)
"Respect for persons requires that subjects, to the degree that they are capable, be given the opportunity to choose what shall or shall not happen to them. This opportunity is provided when adequate standards for informed consent are satisfied." (The Belmont Report)
In general, all individuals, including healthy volunteers, who participate as research subjects should be viewed as intrinsically vulnerable.
When some or all of the subjects, such as children, prisoners, pregnant women, handicapped or mentally disabled persons, or economically or educationally disadvantaged persons are likely to be more vulnerable to coercion or undue influence, additional safeguards should be included in the study to protect the rights and welfare of these subjects. These safeguards may include, but are not limited to: special justification to the ethical review committee that the research could not be carried out equally well with less vulnerable subjects; seeking permission of a legal guardian or other legally authorized representative when the prospective subject is otherwise substantially unable to give informed consent; including an impartial witness to attend the informed consent process if the subject or the subject's legally authorized representative cannot read; and/or additional monitoring of the conduct of the study.
Within GCP, the principle of "respect for persons" is most directly implemented through the process of informed consent. Included here is the provision that the subject (or subject's legally authorized representative) will be informed in a timely manner if information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial. (See WHO GCP Principle 7: Informed Consent)

What is meant by "beneficence" and how is it most directly implemented within GCP?
"Beneficence refers to the ethical obligation to maximize benefit and to minimize harm. This principle gives rise to norms requiring that the risks of research be reasonable in the light of the expected benefits, that the research design be sound, and that the investigators be competent both to conduct the research and to safeguard the welfare of the research subjects. Beneficence further proscribes the deliberate infliction of harm on persons; this aspect of beneficence is sometimes expressed as a separate principle, nonmaleficence "do no harm". (CIOMS, International Ethical Guidelines)

The principle of "beneficence" bears a close relationship to the (GCP) "requirement that research be justified on the basis of a favourable risk/benefit assessment." (The Belmont Report)
"Risks and benefits of research may affect the individual subjects,

… and society at large (or special groups of subjects in society)." "In balancing these different elements, the risks and benefits affecting the immediate research subject will normally carry special weight." (The Belmont Report)
Within GCP, the principle of "beneficence" is most directly implemented through risk/benefit assessment during design and review (initial review as well as continuing review) of the study protocol. (See also WHO GCP Principles 3: Risk Identification; 4: Benefit-Risk Assessment; 8: Continuing Review/Ongoing Benefit-Risk Assessment)

What is meant by "justice" and how is it most directly implemented within GCP?
"… the principle of justice gives rise to moral requirements that there be fair procedures and outcomes in the selection of research subjects." (The Belmont Report)
Justice in the selection of research subjects requires attention in two respects: the individual and the social.

"Individual justice in the selection of subjects requires that researchers exhibit fairness; thus, they should not offer potentially beneficial research to only some patients who are in favor or select only "undesirable" persons for risky research." (The Belmont Report)
Social justice relates to groups of subjects, including the involvement of vulnerable subjects or subject populations. "Certain groups, such as racial minorities, the economically disadvantaged, the very sick, and the institutionalized may continually be sought as research subjects, owing to their ready availability in settings where research is conducted." (The Belmont Report) "Equity requires that no group or class of persons should bear more than its fair share of the burdens of participation in research. Similarly, no group should be deprived of its fair share of the benefits of research, short-term or long-term
… Subjects should be drawn from the qualifying population in the general geographic area of the trial without regard to race, ethnicity, economic status, or gender unless there is a sound scientific reason to do otherwise." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 12)
Within GCP, the principle of "justice" is most directly implemented by considering procedures and outcomes for subject selection during the design and review of the study protocol as well as during recruitment and enrollment of study subjects. (See also WHO GCP Principles 2: Protocol, and 7: Informed Consent)

Implementation
The basic ethical principles of biomedical research are reflected in all GCP principles and processes, impacting on the role and responsibilities of each party within GCP. Each party participating in clinical research has responsibility for ensuring that research is ethically and scientifically conducted according to the highest standards. This includes the investigator(s) and site staff, the sponsor and sponsor's staff (including monitors and auditors), the ethics committee(s), the regulatory authority(-ies), and the individual research subjects.

For more information (including Roles and Responsibilities):
For IECs/IRBs, refer to: Responsibilities (ICH E6, Section 3.1)
Elements of the Review (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, 2000, Section 6.2)

Follow-Up (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, 2000, Section 9)

Ethical review of externally sponsored research (CIOMS, International Ethical Guidelines, Guideline 3)

For clinical investigators, refer to:
Communications with the IRB/IEC (ICH E6, Section 4.4) Informed Consent of Trial Subjects (ICH E6, Section 4.8) Safety Reporting (ICH E6, Section 4.11)
For sponsors, refer to:
Trial Design (ICH E6, Section 5.4)
Notification/Submission to Regulatory Authority(ies) (ICH E6, Section 5.10)
Safety Information (ICH E6, Section 5.16)
For regulatory authorities, refer to:
WHO Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, 1995
See also:
Discussion of the WHO Principles of GCP GCP Principle 2: Protocol
GCP Principle 3: Risk Identification
GCP Principle 4: Benefit-Risk Assessment GCP Principle 7: Informed Consent
GCP Principle 8: Continuing Review/Ongoing Benefit-Risk Assessment
Definitions for:
Impartial Witness (ICH E6, 1.26) Informed Consent (ICH E6, 1.28)

Legally Acceptable Representative (ICH E6, 1.37) Vulnerable Subjects (ICH E6, 1.61)
Well-being [of the Trial Subjects] (ICH E6, 1.62)
Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s):
Selection and Withdrawal of Subjects (ICH E6, Section 6.5) Ethics (ICH E6, Section 6.12)

PRINCIPLE 2: RESEARCH DESCRIBED IN A PROTOCOL

Research involving humans should be scientifically justified and described in a clear, detailed protocol.
“The experiment should be such as to yield fruitful results ... unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature.” (The Nuremburg Code)
“The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol.” (Declaration of Helsinki)

Application
Principle 2 is applied through development of a clear, detailed, scientifically justified and ethically sound protocol that (1) complies with requirements established by national and local laws and regulations, and (2) undergoes scientific and ethical review prior to implementation.

Questions and Answers
What is meant by “scientifically justified”?
The protocol must be carefully designed to generate statistically and scientifically sound answers to the questions that are being asked and meet the objective(s) of the study. The objective(s)

should also justify the risk; that is, the potential benefits (if any) of participation in the study should outweigh the risks.
“A clinical trial cannot be justified ethically unless it is capable of producing scientifically reliable results.” (CIOMS, International Ethical Guidelines, Guideline 11)

What is a clear detailed protocol?
A protocol “describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations, and organization of a trial. The protocol usually also gives the background and rationale for the trial, but these could

be provided in other protocol referenced documents.” (ICH E6, Section 1.44)
A protocol “provides the background, rationale, and objective(s) of a biomedical research project and describes its design, methodology, and organization, including ethical and statistical considerations. Some of these considerations may be provided in other documents referred to in the protocol.” (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Glossary)

What information should be included in a study protocol?
The study protocol is the core document communicating trial requirements to all parties who have responsibility for approval, conduct, oversight, and analysis of the research.
GCP recognizes that certain essential elements should be included in the study protocol. These include but are not limited to:
• general information;
• background information;
• description of the trial objectives and purpose;
• description of the trial design;
• criteria for inclusion, exclusion, and withdrawal of study subjects;
• treatment information;
• methods and timing for assessing, recording and analysing data gathered on the investigational product;
• methods for obtaining safety information, including plans for safety monitoring;
• description of the statistical methods to be employed;
• description of ethical considerations relating to the trial;
• a statement related to permitting trial-related monitoring, audits, and inspection by the sponsor, IEC/IRB, and regulators, including direct access to source data/documents;

• means for obtaining informed consent and communication of information to prospective subjects.

What is a “protocol amendment”?
“A protocol amendment is a written description of a change(s) to or formal clarification of a protocol.” (ICH E6, Section 1.45)

What types of changes may require formal amendment of the protocol?
Regional, national, or local laws and regulations may require sponsors to prepare formal protocol amendments to describe any change that significantly affects the safety of subjects, the scope of the investigation, or the scientific quality of the study.
Examples of changes that generally require formal amendment include, but are not limited to:
• changes in drug dosage or duration of exposure of individual subjects to an investigational product beyond that described in the current protocol;
• significant increase in the number of subjects under study or in the duration of the study;
• significant change in the study design, such as adding or dropping a study arm; and
• addition of a new test or procedure that is intended to improve monitoring for or reduce the risk of a side effect or adverse event, or the dropping of a test intended to monitor safety.

In this document, "regional" refers to supranational laws, regulations, or requirements, such as those adopted by the European Union.

What is the "investigator's brochure" and how does it relate to the protocol?
The investigator's brochure is a "compilation of the clinical and nonclinical data on the investigational product(s) that is relevant to the study of the investigational product(s) in human subjects." (ICH E6, 1.36)
In general, the investigator's brochure provides more complete background information on the investigational product than is provided in the protocol. The investigator's brochure assists the investigator in interpreting and implementing the study protocol, and may be of particular importance in helping the investigator determine whether specific adverse events are unanticipated, and accordingly, when and how such events should be reported to the sponsor, IEC/IRB, and regulators.

What is meant by a well-controlled study?
A well-controlled study uses a design that permits a comparison of subjects treated with the investigational agent/intervention to a suitable control population, so that the effect of the investigational agent/intervention can be determined and distinguished from other influences, such as spontaneous change, "placebo" effects, concomitant therapy(ies)/intervention(s), or observer expectations.

What are some designs for controlled clinical studies?
Commonly used designs for controlled clinical studies include: placebo concurrent control; no-treatment concurrent control; doseresponse concurrent control; active (positive) concurrent control; external control (including historical control); and combination (multiple control group) designs. (See ICH E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials)
"As a general rule, research subjects in the control group of a trial of a diagnostic, therapeutic, or preventive intervention should receive an established effective intervention. In some circumstances it may be ethically acceptable to use an alternative comparator, such as placebo or "no treatment"." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Guideline 11)

What can be done to minimize bias in a clinical investigation?
Bias implies subjective or unfair distortion of judgment in favour of or against a person or thing. The purpose of conducting a clinical trial of an investigational product is to distinguish the effect

of the investigational product from other factors, such as spontaneous changes in the course of the disease, placebo effects, or biased/subjective observation. Bias can be minimized in a clinical trial by designing well-controlled studies, by using procedures to randomize subjects to various study arms based on the generation of a random allocation sequence, and by using concealment and blinding.

What is meant by "blinding" or "masking"?
Blinding or masking is "[a] procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s)." (ICH E6, 1.10)

When is unblinding of the trial by the investigator permissible? How should unblinding be accomplished (in those situations where it would be allowed)?
Unblinding may be necessary in the event of a medical emergency for a research subject. Generally breaking the blind involves procedures specified in the study protocol that allow the investigator and/or sponsor to find out whether a particular subject received the investigational product, or received a comparator product or placebo, where applicable, while on the study.
"The investigator … should ensure that the code is broken only in accordance with the protocol. If the trial is blinded, the investigator should promptly document and explain to the sponsor any premature unblinding (e.g., accidental unblinding, unblinding due to a serious adverse event) of the investigational product(s)." (ICH E6, Section 4.7)

What is meant by "randomization"?
Randomization is the "process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias." (ICH E6, 1.48)
"Randomization is the preferred method for assigning subjects to the various arms of the clinical trial unless another method, such as historical or literature controls, can be justified scientifically and ethically. Assignment to treatment arms by randomization, in addition to its usual scientific superiority, offers the advantage of tending to render equivalent to all subjects the foreseeable benefits and risks of participation in a trial." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Guideline 11)
"The investigator should follow the trial's randomization procedures, if any, and should ensure that the code is broken only in accordance with the protocol." (ICH E6, Section 4.7)

How should the protocol address reporting of adverse events?
The protocol should specify procedures for eliciting reports of, and for recording and reporting, adverse event and inter-current illnesses; the type and duration of the follow-up of subjects after adverse events; and the methods to be used in, and timing for, assessing, recording, and analysing safety parameters.
The protocol and investigator's brochure will assist the investigator and sponsor in determining whether an adverse event is "unexpected" and how it should be reported. Unexpected serious adverse drug reactions should be reported to the regulatory authority(ies) and to other investigators involved in the trial in accordance with applicable regulatory requirement(s).

Implementation

Sponsors are primarily responsible for (1) designing the clinical investigation, (2) developing the study protocol, investigator's brochure, and related materials to describe the procedures that will be followed, study endpoints, data collection, and other study requirements; and (3) ensuring that the protocol complies with applicable national and local laws and regulations.
Investigators may be consulted by the sponsor during protocol design or, in some cases, may personally contribute to the design of the protocol. Investigators are responsible for familiarizing themselves with the study protocol, investigator's brochure, and related materials to ensure that they are able to carry out the study in compliance with the specifications of the protocol.
IECs/IRBs are responsible for conducting ethical review of the study protocol. This also includes arranging for a scientific review or verifying that a competent body has determined that the research is scientifically sound. (See WHO GCP Principle 5: Review by IEC/IRB)
Regulators bear responsibility for allowing a protocol to proceed in accordance with applicable laws and regulations. This may include prospective review of the protocol, the investigator's brochure and other relevant information. Where the protocol or investigator's brochure is inaccurate or materially incomplete, where the protocol does not adequately provide for the protection of subject rights and safety, or where the protocol is deficient in design to meet its stated objectives, the regulatory authority may require protocol modification or take action to disallow the protocol to proceed in accordance with applicable laws and regulations.

For more information (including Roles and Responsibilities)
For IECs/IRBs, refer to:
Clinical Trial Protocol (ICH E6, Section 6) Investigator's Brochure (ICH E6, Section 7)
Documentation (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 5.3)
Elements of the Review (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 6.2)
For clinical investigators, refer to:
Investigator's Qualifications and Agreements (ICH E6, Section 4.1) Adequate Resources (ICH E6, Section 4.2)
Compliance with Protocol (ICH E6, Section 4.5)

Randomization Procedures and Unblinding (ICH E6, Section 4.7) Safety Reporting (ICH E6, Section 4.11)
Clinical Trial Protocol (ICH E6, Section 6) Investigator's Brochure (ICH E6, Section 7)
For sponsors, refer to:
Trial Design (ICH E6, Section 5.4)
Trial Management, Data Handling, Recordkeeping, and Independent Data Monitoring Committee (ICH E6, Section 5.5)
Notification/Submission to Regulatory Authorities (ICH E6, Section 5.10)
Clinical Trial Protocol (ICH E6, Section 6) Investigator's Brochure (ICH E6, Section 7)
Items to be Included in a Protocol (or Associated Documents) for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS, International Ethical Guidelines, Appendix 1)
WHO Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, 1995 (Section 2)
For regulatory authorities, refer to:

GCP Compliance Monitoring Programs by Regulatory Authorities (Good Clinical Practices: Document of the Americas, PAHO, Chapter 7)
WHO Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, 1995
See also:
Discussion of the WHO Principles of GCP GCP Principle 3: Risk Identification
GCP Principle 4: Benefit-Risk Assessment GCP Principle 5: Review by IEC/IRB
GCP Principle 6: Protocol Compliance GCP Principle 11: Records
Definitions for:
Investigator's Brochure (ICH E6, 1.36) Protocol (ICH E6, 1.44)
Protocol Amendment (ICH E6, 1.45)

PRINCIPLE 3: RISK IDENTIFICATION
Before research involving humans is initiated, foreseeable risks and discomforts and any anticipated benefit(s) for the individual research subject and society should be identified. Research of investigational products or procedures should be supported by adequate non-clinical and, when applicable, clinical information.
"The experiment should be so designed and based on the results of animal experimentation and a knowledge of the natural history of the disease or other problem under study that the anticipated results will justify the performance of the experiment." (The Nuremberg Code)
"Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and on adequate laboratory and, where appropriate animal experimentation." (Declaration of Helsinki)
"The assessment of risks and benefits requires a careful arrayal of relevant data, including, in some cases, alternative ways of obtaining the benefits sought in the research [T]he assessment presents
both an opportunity and a responsibility to gather systematic and comprehensive information about proposed research." (The Belmont Report)

Application
Principle 3 is applied through:
• conducting a thorough search of available scientific information about the investigational product or procedure(s) (including findings from tests in laboratory animals and any previous human experience);
• developing the investigator's brochure, the study protocol, and the informed consent document to adequately, accurately, and objectively reflect the available scientific information on foreseeable risks and anticipated benefits.

Questions and Answers:
What is meant by "risk(s)" and "benefit(s)"?
"The term "risk" refers to a possibility that harm may occur. However, when expressions such as "small risk" or "high risk" are used, they usually refer (often ambiguously) both to the chance (probability) of experiencing a harm and the severity (magnitude) of the envisioned harm. The term "benefit" is used in the research context to refer to something of positive value related to health or welfare." (The Belmont Report)

“Many kinds of possible harms and benefits need to be taken into account. There are, for example, risks of psychological harm, physical harm, legal harm, social harm and economic harm and the corresponding benefits. While the most likely types of harms to research subjects are those of psychological or physical pain or injury, other possible kinds should not be overlooked.” (The Belmont Report)
“Risks and benefits of research may affect the individual subjects, the families of the individual subjects, and society at large (or special groups of subjects in society).” “… In balancing these different elements, the risks and benefits affecting the immediate research subject will normally carry special weight.” (The Belmont Report) (See WHO GCP Principle 1: Ethical Conduct)

How is identification of risks and benefits implemented within GCP and where may information about risks and benefits be obtained?
Within GCP, the identification of risks and benefits is undertaken as part of the scientific review that accompanies protocol development.
“… [M]edical research involving humans must conform to generally accepted scientific principles, and be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information and adequate laboratory and, where indicated, animal experimentation. Scientific review must consider, inter alia, the study design,

including the provisions for avoiding or minimizing risk and for monitoring safety.” (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 2)
Important to any scientific review is the critical selection and evaluation of literature accessed from available scientific publications. However, it may also be important to review relevant unpublished data, particularly where such data raise concerns for subject safety.

What is non-clinical information?
Non-clinical information is information derived from non-clinical studies, defined as “Biomedical studies not performed on human subjects.” (ICH, E6, 1.41)
The term includes in vivo (animal or plant studies) or in vitro (laboratory) experiments in which investigational products are studied in test systems under laboratory conditions to determine their safety. Regulators and others may require non-clinical studies to comply with standards for Good Laboratory Practice (GLP); such studies may be called or referred to as “GLP studies”.

What is GLP (Good Laboratory Practice) and what is the relationship between GLP and GCP Principle 3?
The purpose of GLP is to assure the quality and integrity of non-clinical (notably animal) data submitted in support of research permits or marketing applications. In accordance with national/local laws and regulations, regulators may establish GLP standards for the conduct and reporting of non-clinical studies. GLP standards include requirements for: organization and management of the testing facility, qualifications of personnel and the study director, quality assurance units, characteristics of animal care facilities, laboratory operation areas, and specimen and data storage facilities, equipment maintenance, standard operating procedures,

characterization of test and control articles, protocols, study conduct, reports, and record keeping.

In accordance with national/local laws and regulations, compliance with GLP may be a requirement for the acceptance of animal toxicology studies in support of human testing. Where not required by national/local laws and regulations, GLP standards provide important guidance to the conduct of quality animal toxicology studies.

What does the term “clinical information” include?
Clinical information here refers to information derived from prior clinical study or experience. A clinical study is defined as “[a]ny investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological, and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s) with the object of ascertaining its safety and/or efficacy. The terms clinical trial and clinical study are synonymous.” (ICH E6, 1.12)

What is meant by “foreseeable” and “anticipated”?
The terms “foreseeable” and “anticipated” connote knowledge that is available or predictable at the time of protocol review. Implicit in these terms is the obligation to conduct a thorough search of scientific literature contemporaneous to the time of initial protocol review and the obligation to keep apprised of significant new findings on risks and/or benefits that become available as the protocol proceeds.

Implementation
The responsibility for implementing this principle is shared by sponsors, investigators, IECs/IRBs, and regulators:
The sponsor generally conducts the literature review to ensure that there is sufficient information available to support the proposed clinical trial in the population to be studied and that there is sufficient safety and efficacy data to support human exposure to the product. The sponsor may need to conduct pre-clinical studies to ensure

there is sufficient safety and efficacy data to support human exposure. The sponsor should summarize available information about the procedure/product in the investigator’s brochure, and accordingly set forth the design of the study in the protocol. In general, it is important that the sponsor develop a comprehensive, accurate and complete investigator’s brochure, as this is a principal means of communicating vital safety and scientific information to the investigator and, in turn, to the IEC/IRB.
Review of the protocol, investigator’s brochure, and other relevant information enables the IECs/IRBs to (1) determine whether the benefits outweigh the risks, (2) understand the study procedures or other steps that will be taken to minimize risks, and (3) ensure that the informed consent document accurately states the potential risks and benefits in a way that will facilitate comprehension by all study subjects, with particular attention to vulnerable groups.

Investigators must be knowledgeable of the protocol, investigator's brochure and other relevant information regarding potential risks and benefits, and must be able to adequately, accurately and objectively identify the potential risks and benefits to subjects. Investigators may need to do some additional literature search beyond that provided by the sponsor. Investigators should also be thoroughly familiar with the appropriate use of the trial product(s)/procedures and should take the necessary steps to remain aware of all relevant new data on the investigational product, procedure, or method that becomes available during the course of the clinical trial.
Regulators bear responsibility for allowing a protocol to proceed in accordance with existing national laws/regulations or internationally accepted standards. This may include prospective review of the protocol, the investigator's brochure and other relevant information to ensure that risk(s) and benefit(s) are accurately identified and justify allowing the protocol to proceed. As appropriate, adopted national standards should address additional national or regional racial, cultural, or religious standards/issues not otherwise covered by the international standards. In accordance with national/local laws and regulations, regulators may establish standards for the conduct of

non-clinical studies, review non-clinical and clinical data submitted in support of research permits or marketing applications, and/or inspect facilities that conduct non-clinical and clinical studies.

For more information (including Roles and Responsibilities)
For IECs/IRBs, refer to: Responsibilities (ICH E6, Section 3.1) Procedures (ICH E6, Section 3.3)
Elements of the Review (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 6.2)
Follow-up (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 9)
For clinical investigators, refer to: Investigator's Brochure (ICH E6, Section 7)
Clinical Trial Protocol, General Information (ICH E6, Section 6)
For sponsors, refer to:
Investigator's Brochure (ICH E6, Section 7) Clinical Trial Protocol (ICH E6, Section 6)
UNDP/World Bank WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) "Handbook on Good Laboratory Practice (GLP): Quality Practices for Regulated Non-Clinical Research and Development" (September 2000)
Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (ICH M3)
Preclinical Testing of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (ICH S6)
Literature review ("Clinical Investigation of medical devices for human subjects," ISO 14155-1, Part 1, Annex A)
For regulatory authorities, refer to:
Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, 1995
UNDP/World Bank WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) "Handbook on Good Laboratory Practice (GLP): Quality Practices for Regulated Non-Clinical Research and Development" (September 2000)
Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (ICH M3)

Preclinical Testing of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (ICH S6)
See also:
Discussion of the WHO Principles of GCP GCP Principle 1: Ethical Conduct
GCP Principle 2: Protocol
GCP Principle 4: Benefit-Risk Assessment GCP Principle 7: Informed Consent
Definitions for:
Investigator's Brochure (ICH E6, 1.36) Nonclinical Study (ICH E6, 1.41) Protocol (ICH E6, 1.44)
Protocol Amendment (ICH E6, 1.45)

PRINCIPLE 4: BENEFIT-RISK ASSESSMENT

Research involving humans should be initiated only if the anticipated benefit(s) for the individual research subject and society clearly outweigh the risks. Although the benefit of the results of the trial to science and society should be taken into account, the most important considerations are those related to the rights, safety, and well being of the research subjects.
"The degree of risk to be taken should never exceed that determined by the humanitarian importance of the problem to be solved by the experiment." (The Nuremberg Code)
"Every medical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. This does not preclude the participation of healthy volunteers in medical research." (Declaration of Helsinki)
"For all biomedical research involving human subjects, the investigator must ensure that potential benefits and risks are reasonably balanced and risks are minimized." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Guideline 8)
"It is commonly said that benefits and risks must be 'balanced' and shown to be 'in a favourable ratio.' … Thus, there should first be a determination of the validity of the presuppositions of the research; then the nature, probability and magnitude of risk should be distinguished with as much clarity as possible. The method of ascertaining risks should be explicit … It should also be determined whether
… estimates of the probability of harm or benefits are reasonable, as judged by known facts or other available studies." (The Belmont Report)
"… Risks should be reduced to those necessary to achieve the research objective. It should be determined whether it is in fact necessary to use human subjects at all. Risk can perhaps never be entirely eliminated, but it can often be reduced by careful attention to alternative procedures … When research involves significant risk of serious impairment, review committees should be extraordinarily insistent on the justification of the risk (looking usually to the likelihood of benefit to the subject – or in some rare cases, to the manifest voluntariness of the participation) … " (The Belmont Report)
"… Scientific review must consider inter alia, the study design, including the provisions for avoiding or minimizing risk and for monitoring safety." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 2)
"Risks and benefits of research may affect the individual subjects, the families of the individual subjects, and society at large (or special groups of subjects in society). … In balancing these different elements, the risks and benefits affecting the immediate research subject will normally carry special weight." (The Belmont Report)

“In medical research on human subjects, considerations related to the well-being of the human subject should take precedence over the interests of science and society.” (Declaration of Helsinki)

Application
Principle 4 is applied through appropriate study design and through ethical, scientific, and, where applicable, regulatory review of the study protocol prior to study initiation.

Questions and Answers
Who is responsible for determining that the risk/benefit profile of a study is acceptable or unacceptable?
Within GCP, the sponsor of the study, the investigator(s), IECs/IRBs, and the regulatory authority(-ies) each have responsibilities for evaluating the risk/benefit profile of a study (see Implementation, below). In accordance with applicable laws and regulations, the regulatory authority may stop a study from proceeding or require modifications to the protocol based on an unacceptable risk/benefit profile. The IEC/IRB has authority to issue an approval/favourable opinion; require modifications prior to approval/favourable opinion; issue a disapproval/ negative opinion; or terminate/suspend a prior approval/favourable

opinion. An investigator may decide either to participate or not participate in a study based on his/her assessment of the risk/benefit profile. The sponsor may decide either not to initiate or to terminate/ suspend a trial where the risk/benefit profile is unacceptable.

When should a risk/benefit determination be performed?
A risk/benefit determination should be performed prior to study initiation as well as periodically during the study (see also WHO GCP Principle 8: Continuing Review/Ongoing Benefit-Risk Assessment).

What if the risk-benefit profile of a study appears favourable from a national, societal, institutional, or scientific standpoint but unfavourable to the participating research subjects?
The most important considerations in a study are those related to the rights, safety, and well-being of the research subjects. “In medical research on human subjects, considerations related to the well-being of the human subject should take precedence over the interests of science and society.” (Declaration of Helsinki)

What about financial reimbursements to research subjects?
Financial reimbursements to subjects are distinct from any benefits contributing to the risk-benefit analysis.
Where applicable laws and regulations allow, financial reimbursements may be provided to subjects for participation in a study. Where no requirements exist, fair compensation should be provided in an appropriate manner after consultation with the relevant institutions/ organizations. Such reimbursements are generally viewed as part of the recruitment process rather than as benefits of the study. However, at the time of initial review, the IEC(s)/IRB(s) should review

both the amount of the financial reimbursement(s) and the proposed method and timing of disbursement to assure that neither are coercive or present undue influence. The reimbursements provided should not be so large as to unduly induce subjects to enroll in the

study or to stay in the study when they would otherwise withdraw. Any credit for payment should accrue as the study progresses and not be contingent upon the subject completing the entire study. The reimbursements should not replace adequate insurance to be provided by the sponsor against claims for any trial-related injuries.

Implementation

The responsibility for implementing this principle is shared by sponsors, investigators, IECs/IRBs, and regulators.

The sponsor should design research studies to ensure that risks to subjects are minimized.

The investigator(s) should review the investigator's brochure and other relevant risk and benefit information in making a decision to conduct the study. The investigator is also responsible for providing adequate, accurate, and objective information on risks and benefits during informed consent of study subjects.

Prior to study initiation, the IECs/IRBs should review the protocol, investigator's brochure, and other relevant information to (1) understand the study procedures or other steps that will be taken to minimize risks, (2) understand the potential benefits (if any) and determine whether those benefits outweigh the anticipated risks, and

(3) ensure that the informed consent document accurately states the potential risks and benefits in a way that will allow study subjects to understand what they are undertaking.

Regulators bear responsibility for allowing a protocol to proceed in accordance with applicable laws and regulations. This may include prospective review of the protocol, the investigator's brochure, and other relevant information to ensure that risk(s) and benefit(s) are accurately identified and justify allowing the protocol to proceed. The regulatory authority may require modification to a protocol as a condition to its proceeding and/or may suspend or terminate a protocol based on an unacceptable risk/benefit profile in accordance with applicable laws and regulations.

For more information (including Roles and Responsibilities)

For IECs/IRBs, refer to: Responsibilities (ICH E6, Section 3.1) Procedures (ICH E6, Section 3.3) Elements of the Review (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 6.2)

Communicating a Decision (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 8)

Follow-up (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 9)

Inducement to participate in research (CIOMS International Ethical Guidelines, 2002, Guideline 7)

For clinical investigators, refer to:

Investigator's Qualifications and Agreements (ICH E6, Section 4.1) Clinical Trial Protocol, General Information (ICH E6, Section 6) Investigator's Brochure (ICH E6, Section 7)

Inducement to participate in research (CIOMS International Ethical Guidelines, 2002, Guideline 7)
For sponsors, refer to:
Notification/Submission to Regulatory Authority(ies) (ICH E6, Section 5.10)
Clinical Trial Protocol, General Information (ICH E6, Section 6) Investigator's Brochure (ICH E6, Section 7)
For regulatory authorities, refer to:
WHO Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, 1995
See also:
Discussion of the WHO Principles of GCP GCP Principle 2: Protocol
GCP Principle 3: Risk Identification GCP Principle 7: Informed Consent
GCP Principle 8: Continuing Review/Ongoing Benefit-Risk Assessment

Definitions for:
Applicable Regulatory Requirement(s) (ICH E6, 1.4)
Approval (in relation to institutional review boards [IRBs]) (ICH E6, 1.5)
Informed Consent (ICH E6, 1.28) Investigator's Brochure (ICH E6, 1.36)

PRINCIPLE 5: REVIEW BY IEC/IRB
Research involving humans should receive independent ethics committee/institutional review board (IEC/IRB) approval/ favourable opinion prior to initiation.
The "… protocol should be submitted for consideration, comment, guidance, and where appropriate, approval to a specially appointed ethical review committee, which must be independent of the investigator, the sponsor, or any other kind of undue influence. This independent committee should be in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed …" (Declaration of Helsinki)
"Failure to submit a protocol to the committee should be considered a clear and serious violation of ethical standards." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary to Guideline 2)

Application
Principle 5 is applied through protocol review by an IEC/IRB that is constituted and operating in accordance with GCP and applicable national/local laws and regulations.

Questions and Answers
What is the objective of obtaining IEC/IRB review of the protocol?
It is the IEC/IRB "… whose responsibility it is to ensure the protection of the rights, safety, and well-being of human subjects involved in a trial and to provide public assurance of that protection, by, among other things, reviewing and approving/providing favourable opinion on the trial protocol …" (ICH E6, 1.27)
The principal focus of the IEC/IRB is ethical review of the protocol. However, "… [s]cientific review and ethical review cannot be separated: scientifically unsound research involving humans as subjects is ipso facto unethical in that it may expose them to risk or inconvenience to no purpose; even if there is no risk of injury, wasting of subjects' and researchers' time in unproductive activities represents loss of a valuable resource. Normally, therefore, an ethical review committee considers both the scientific and the ethical aspects of proposed research. It must either carry out or arrange for a proper scientific review or verify that a competent expert

body has determined that the research is scientifically sound …" (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary to Guideline 2)
Review by the IEC/IRB also helps ensure that the research is evaluated by a party that is independent of the trial. "The review committees must be independent of the research team, and any direct financial or other material benefit they may derive from the research should not be contingent on the outcome of their review." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Guideline 2)

How does the composition and operation of the IEC/IRB within GCP promote its independence?
Within GCP, "the IRB/IEC should consist of a reasonable number of members, who collectively have the qualifications and experience to review and evaluate the science, medical aspects, and ethics of the proposed trial. It is recommended that the IRB/IEC should include:
(a) [a]t least five members, (b) [a]t least one member whose primary area of interest is in a nonscientific area, (c) [a]t least one member who is independent of the institution/trial site." (ICH E6, Section 3.2)
In its operations, "[o]nly those IRB/IEC members who are independent of the investigator and the sponsor of the trial should vote/ provide opinion on a trial-related matter." (ICH E6, Section 3.2).
"To maintain the review committee's independence from the investigators and sponsors and to avoid conflict of interest, any member with a special or particular, direct or indirect, interest in a proposal should not take part in its assessment if that interest could subvert the member's objective judgment. Members of ethical review committees should be held to the same standard of disclosure as scientific and medical research staff with regard to financial or other interests that could be construed as conflicts of interest. A practical

way of avoiding such conflict of interest is for the committee to insist on a declaration of possible conflict of interest by any of its members. A member who makes such a declaration should then withdraw, if to do so is clearly the appropriate action to take, either at the member's own discretion or at the request of the other members. Before withdrawing, the member should be permitted to offer comments on the protocol or to respond to questions of other members." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary to Guideline 2)
"The investigator may provide information on any aspect of the trial, but should not participate in the deliberations of the IRB/IEC or in the vote/opinion of the IRB/IEC." (ICH E6, Section 3.2)
"[T]here should be a predefined method for arriving at a decision (e.g. by consensus, by vote); it is recommended that decisions be arrived at through consensus, where possible; when a consensus appears unlikely, it is recommended that the EC vote." (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 7, Decision Making)

Within GCP, what is meant by "prior" opinion by the IEC/IRB?
GCP requires that "[b]efore initiating a trial, the investigator/ institution should have written and dated approval/favourable opinion from the IRB/IEC for the trial protocol, written informed consent form, consent form updates, subject recruitment procedures (e.g., advertisements), and any other written information to be provided to subjects." (ICH E6, Section 4.4)

“The IRB/IEC should establish, document in writing, and follow its procedures, which should include: … [s]pecifying that no subject should be admitted to a trial before the IRB/IEC issues its written approval/favourable opinion of the trial.” (ICH E6, Section 3.3)

What is the authority of the IEC/IRB with respect to rendering a decision/opinion on the protocol?
The IEC/IRB may render a decision/opinion that can be positive, conditional, or negative. Regardless of the nature of the decision/opinion, it should be documented and communicated in writing to the applicant.
Approval/favourable opinion. This positive decision/opinion is required prior to initiating a new protocol and prior to making changes in a protocol that has previously received an approval/favourable opinion. In communicating this decision/opinion to the applicant, the IEC/IRB should include a statement of the responsibilities of the applicant.
Modifications required prior to its approval/favourable opinion. This is a conditional decision/opinion that requires response from the applicant and consideration of the applicant’s response by the IEC/IRB. Implementation of the protocol/protocol change(s) may not occur until required modifications are made and the IEC/IRB has rendered an approval/favourable opinion based on these modifications. In the case of a conditional decision/opinion, any requirements of the IEC/IRB, including clear suggestions for revision and the procedure for having the application re-reviewed should be specified in written communication to the applicant. The written communication should emphasize that no study activities requiring IEC/IRB approval/ favourable opinion may take place under a conditional decision.
Disapproval/negative opinion. This negative decision/opinion can apply to the disapproval/negative opinion of a new protocol or the disapproval/negative opinion of changes to an ongoing protocol. Communication of a disapproval/negative opinion should include clearly stated reason(s) for the negative decision/opinion.
Termination/suspension of any prior approval/favourable opinion. This negative decision/opinion constitutes an action by the IEC/ IRB to terminate or suspend its prior approval/favourable opinion. Written communication by the IEC/IRB should include clearly stated reason(s) for this decision/opinion.

Implementation
The responsibility for implementing this principle is shared by IEC(s)/ IRB(s), investigators, sponsors, and regulators.
A properly constituted and operational IEC/IRB reviews the protocol (and/or any proposed changes to the protocol) and provides the investigator with a written decision/opinion. IEC/IRB written procedures should ensure that no subject be admitted to a trial and no deviations from, or changes to, the protocol be initiated before the IEC/IRB issues its approval/favourable opinion.
Investigators submit the study protocol to their IEC(s)/IRB(s) and are responsible for securing an approval/favourable opinion prior to admitting any subjects to the trial. Investigators should not implement any deviation from, or changes to, the protocol without agreement by the sponsor and prior review and documented approval/favourable opinion from the IEC(s)/IRB(s) of an amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to research subjects. (See WHO GCP Principle 6: Protocol Compliance)

The sponsor develops the protocol, selects qualified investigators/ institutions, and confirms that each investigator has had the study protocol reviewed by an IEC/IRB and received IEC/IRB approval/favourable opinion.
In accordance with applicable laws/regulations, regulators may inspect the investigator(s), sponsor(s), and/or IEC(s)/IRB(s) to ensure compliance with IEC/IRB review requirements. Regulators should also encourage IECs/IRBs to communicate with them directly on issues or concerns they may encounter in their review of human trials.

For more information (including Roles and Responsibilities)
For IECs/IRBs, refer to: Responsibilities (ICH E6, Section 3.1)
Composition, Functions, and Operations (ICH E6, Section 3.2) Procedures (ICH E6, Section 3.3)
Records (ICH E6, Section 3.4)

Constituting an EC (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 4)
Review (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 6)
Decision-Making (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 7)
Communicating a Decision (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 8)
Follow-Up (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 9)
Documentation and Archiving (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 10) Ethical review committees (Guideline 2) and Ethical review of externally sponsored research (Guideline 3), (CIOMS International Ethical Guidelines, 2002)
For clinical investigators, refer to: Communication with IRB/IEC (ICH E6, Section 4.4)
For sponsors, refer to:
Confirmation of Review by IRB/IEC (ICH E6, Section 5.11)
For regulatory authorities, refer to:
Surveying and Evaluating Ethical Review Practices (a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research), WHO, 2002
See also:
Discussion of the WHO Principles of GCP: GCP Principle 2: Protocol
GCP Principle 4: Benefit-Risk Assessment GCP Principle 6: Protocol Compliance
GCP Principle 8: Continuing Review/Ongoing Benefit-Risk Assessment
Definitions for:
Approval (in relation to institutional review boards (IRBs)) (ICH E6, 1.5) Independent Ethics Committee (IEC) (ICH E6, 1.27)
Institutional Review Board (IRB) (ICH E6, 1.31)
Opinion (in relation to Independent Ethics Committee) (ICH E6, 1.42)

PRINCIPLE 6: PROTOCOL COMPLIANCE
Research involving humans should be conducted in compliance with the approved protocol.

Once the IEC/IRB gives its approval/favourable decision on the protocol, it is essential that the trial be conducted in compliance with that protocol so that the decision on the ethical acceptability of the trial remains valid.
"The investigator should not implement any deviation from, or changes of, the protocol without agreement by the sponsor and prior review and documented approval/favourable opinion from the IRB/IEC of an amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to trial subjects, or when the change(s) involves only logistical or administrative aspects of the trial (e.g., change of monitor(s), change of telephone number(s))." (ICH E6, Section 4.5)

Application
Principle 6 is applied through: (1) verifiable investigator adherence to the protocol requirements; (2) submission of any protocol changes to the sponsor and to the IEC/IRB (with approval/favourable opinion) prior to their implementation; and (3) effective monitoring of the study by the sponsor.

Questions and Answers
What does conducting the trial in compliance with the protocol mean?
Compliance with the protocol means performing all of the study activities covered by the protocol (i.e. identifying, informing, selecting, treating, observing, recording, withdrawing, terminating, reporting, analysing) in the precise manner specified in the approved protocol.
It is especially important that those study activities most critical to ensuring the rights and well being of subjects and the quality and integrity of safety and efficacy data are carried out strictly according to the approved protocol, including but not limited to:

• informing subjects fully and obtaining their agreement and documented consent before enrolling them in the study;
• selecting subjects in accordance with the inclusion and exclusion criteria;
• treating subjects with the investigational product as specified in the protocol;
• observing and accurately recording key safety and efficacy endpoint data;
• reporting all serious adverse events (SAEs) to the sponsor immediately except for those SAEs that the protocol or other document (e.g. investigator's brochure) identifies as not needing immediate reporting.

How is compliance with the protocol ensured and documented within GCP?
The first step in promoting protocol compliance is the development of a well-designed, clearly written protocol. (See WHO GCP Principle 2: Protocol)
To ensure and document understanding of the protocol "[t]he sponsor should obtain the investigator's/institution's agreement: (a) To conduct the trial in compliance with GCP, with the applicable regulatory requirement(s), and with the protocol agreed to by the sponsor and given approval/favourable opinion by the IRB/IEC …" (ICH E6, Section 5.6)
"… The investigator/institution and the sponsor should sign the protocol, or an alternative contract, to confirm their agreement" to conduct the study in compliance with the protocol. (ICH E6, Section 4.5; see also Section 5.6)

Once the study is underway, compliance with the protocol is principally ensured through the investigator's supervision and through the sponsor's monitoring of the study. Within GCP, the purposes of trial monitoring explicitly include verifying that "… [t]he conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol/amendment(s),

with GCP, and with applicable regulatory requirement(s)." (ICH E6, Section 5.18)
"The monitor should submit a written report to the sponsor after each trial-site visit or trial-related communication." (ICH E6, Section 5.18)
"Noncompliance with the protocol, SOPs, GCP, and/or applicable regulatory requirement(s) by an investigator/institution, or by member(s) of the sponsor's staff should lead to prompt action by the sponsor to secure compliance." (ICH E6, Section 5.20)
"… If the monitoring and/or auditing identifies serious and/or persistent noncompliance on the part of an investigator/institution, the sponsor should terminate the investigator's/institution's participation in the trial …" (ICH E6, Section 5.20)
The IEC/IRB may also terminate or suspend any prior approval/ favourable opinion. Within GCP, this would include the authority to terminate or suspend an approval/favourable opinion when information is received that the study is not being conducted in compliance with the protocol or other requirements of the IEC/IRB.

Who is responsible for compliance with the protocol?
The investigator has direct contact with study subjects and bears primary responsibility for complying with the provisions of the protocol. The investigator also bears responsibility to personally supervise all study staff and ensure their compliance with the protocol.
The sponsor has responsibility to monitor the study and ensure the investigator and site staff comply with the protocol.

Implementation
The responsibility for implementing this principle is shared by IECs/ IRBs, investigators, sponsors, and regulators.
IEC/IRB written procedures should ensure that no subject be admitted to a trial and no deviations from, or changes of, the protocol be initiated before the IEC/IRB issues its approval/favourable opinion.

Investigators should be thoroughly familiar with the protocol and are responsible for conducting the trial in compliance with the protocol. Investigators should not implement any deviation from, or changes of the protocol without agreement by the sponsor and prior review and documented approval/favourable opinion from the IRB(s)/IEC(s) of an amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to research subjects.
The sponsor monitors the study to ensure investigator compliance with the protocol and takes action to secure compliance or terminate the trial in the case of noncompliance. If the monitoring and/or auditing identifies serious and/or persistent noncompliance on the part of an investigator/institution, the sponsor should terminate the investigator's/institution's participation in the trial. All parties, including the IEC/IRB, should be notified in such cases.

In accordance with applicable laws/regulations, regulators may inspect the investigator(s) or sponsor to ensure compliance with protocol adherence requirements. Regulators should be promptly notified when a sponsor identifies serious and/or persistent noncompliance on the part of an investigator/institution leading to termination of the investigator's/institution's participation in a study.

For more information (including Roles and Responsibilities)
For IECs/IRBs, refer to:
Responsibilities (ICH E6, Section 3.1) Procedures (ICH E6, Section 3.3)
For clinical investigators, refer to:
Compliance with Protocol (ICH E6, Section 4.5)
For sponsors, refer to:
Record Access (ICH E6, Section 5.15) Monitoring (ICH E6, Section 5.18) Noncompliance (ICH E6, Section 5.20)
For regulatory authorities, refer to:
WHO Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, 1995

See also:
Discussion of the WHO Principles of GCP: GCP Principle 2: Protocol
Definitions for:
Compliance (in relation to trials) (ICH E6, 1.15) Monitoring (ICH E6, 1.38)

PRINCIPLE 7: INFORMED CONSENT
Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to research participation in accordance with national culture(s) and requirements. When a subject is not capable of giving informed consent, the permission of a legally authorized representative should be obtained in accordance with applicable law.
"In particular, no one shall be subjected without his free consent to medical or scientific experimentation." (United Nations International Covenant on Civil and Political Rights)
"The subjects must be volunteers and informed participants in the research project." (Declaration of Helsinki)
"… [T]here is widespread agreement that the consent process can be analysed as containing three elements: information, comprehension, and voluntariness." (The Belmont Report)
"For all biomedical research involving humans, the investigator must obtain the voluntary informed consent of the prospective subject or, in the case of an individual who is not capable of giving informed consent, the permission of a legally authorized representative in accordance with applicable law. Waiver of informed consent is to be regarded as uncommon and exceptional, and must in all cases be approved by an ethical review committee." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Guideline 4)
"Obtaining informed consent is a process that is begun when initial contact is made with a prospective subject and continues throughout the course of the study. By informing the prospective subjects, by repetition and explanation, by answering their questions as they arise, and by ensuring that each individual understands each procedure, investigators elicit their informed consent and in so doing manifest respect for their dignity and autonomy." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4)

Application
Principle 7 is applied through a process of informing and ensuring comprehension by study subjects (and/or their legally authorized representatives) about the research and obtaining their consent, including appropriate written informed consent.

Questions and Answers
What is meant by "freely given" consent or "voluntary" participation in an investigation? How is this implemented within GCP?
"Informed consent is based on the principle that competent individuals are entitled to choose freely whether to participate in research. Informed consent protects the individual's freedom of choice and respects the individual's autonomy." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4)
"An agreement to participate in research constitutes a valid consent only if voluntarily given. This element of informed consent requires conditions free of coercion and undue influence." (The Belmont Report)
"Unjustifiable pressures usually occur when persons in positions of authority or commanding influence – especially where possible sanctions are involved – urge a course of action for a subject. … [U]ndue influence would include actions such as manipulating a person's choice through the controlling influence of a close relative and threatening to withdraw health services to which an individual would otherwise be entitled." (The Belmont Report)
"The quality of the consent of prospective subjects who are junior or subordinate members of a hierarchical group requires careful consideration, as their agreement to volunteer may be unduly influenced, whether justified or not, by the expectation of preferential treatment if they agree or by fear of disapproval or retaliation if they refuse." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 13)

"… The researcher should give no unjustifiable assurances about the benefits, risks or inconveniences of the research, for example, or induce a close relative or a community leader to influence a prospective subject's decision." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 6)

What is meant by "in accordance with national culture(s) and requirements"?
"In some cultures, an investigator may enter a community to conduct research or approach prospective subjects for their individual consent only after obtaining permission from a community leader, a council of elders, or another designated authority. Such customs must be respected. In no case, however, may the permission of a community leader or other authority substitute for individual informed consent." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4)

What is meant by "informed" consent?
"Informed consent is a decision to participate in research, taken by a competent individual who has received the necessary information; who has adequately understood the information; and who, after considering the information, has arrived at a decision without having been subjected

to coercion, undue influence or inducement, or intimidation." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4)

Who may administer informed consent?
The person who conducts the consent interview should be knowledgeable about the study and able to answer questions. Some sponsors and some IECs/IRBs require the clinical investigator to personally conduct the consent interview. If someone other than the clinical investigator conducts the interview and obtains consent, the clinical investigator should ensure that this responsibility is formally delegat-

ed to that individual, and that the person so delegated is qualified and receives appropriate training to perform this activity.

What "information" should be given to study subjects in accordance with GCP?
GCP recognizes that certain essential elements of informed consent should be included in the informed consent discussion, the written informed consent form, and any other information to be provided to subjects who participate in the study. All information must be communicated in a comprehensive and understandable manner to the research subject. This includes, but is not limited to:
• title of the protocol;
• identity of the sponsor;
• identity of the clinical investigator and institutional affiliation of the investigator;
• source of research funding (e.g. public, private, or both);
• that the trial involves research;
• that the subject's participation in the trial is voluntary and that the subject may refuse to participate or withdraw from the trial, at any time, without penalty or loss of benefits to which the subject is otherwise entitled;
• the purpose of the trial;
• the trial treatment(s) and the probability for random assignment to each treatment;
• the trial procedures to be followed, including all invasive procedures;
• the subject's responsibilities;
• those aspects of the trial that are experimental;
• the reasonably foreseeable risks or inconveniences to the subject and, when applicable, to an embryo, fetus or nursing infant;
• the reasonably expected benefits. When there is no intended clinical benefit to the subject, the subject should be made aware of this;
• the alternative procedure(s) or course(s) of treatment that may be available to the subject, and their important potential benefits and risks;
• the compensation and/or treatment available to the subject in the event of trial-related injury;
• the anticipated prorated money or other forms of payment (e.g. material goods), if any, to the subject for participating in the trial;
• the anticipated expenses, if any, to the subject for participating in the trial. This may include expenses to the subject for routine medical care for conditions that are not within the scope of the research;

• that the monitor(s), the auditor(s), the IEC/IRB, and the regulatory authority(-ies) will be granted direct access to the subject's original medical records for verification of clinical trial procedures and/or data, without violating the confidentiality of the subject, to the extent permitted by the applicable laws and regulations and that, by signing a written informed consent form, the subject or the subject's legally authorized representative is authorizing such access;
• that records identifying the subject will be kept confidential and, to the extent permitted by the applicable laws and/or regulations, will not be made publicly available. If the results of the trial are published, the subject's identity will remain confidential;
• the potential risks should confidentiality measures be compromised (e.g. stigma, loss of reputation, potential loss of insurability);
• that the subject or the subject's legally authorized representative will be informed in a timely manner if information becomes available that may be relevant to the subject's willingness to continue participation in the trial;

• the person(s) to contact for further information regarding the trial and the rights of research subjects, and whom to contact in the event of trial-related injury;
• the foreseeable circumstances and/or reasons under which the subject's participation in the trial may be terminated;
• the expected duration of the subject's participation in the trial;
• the approximate number of subjects involved in the trial.
"… Information about risks should never be withheld for the purpose of eliciting the cooperation of subjects, and truthful answers should always be given to direct questions about the research. Care should be taken to distinguish cases in which disclosure would destroy or invalidate the research from cases in which disclosure would simply inconvenience the investigator." (The Belmont Report)
Due consideration should be given to obtaining consent for the collection and/or use of biological specimens, including future purposes. Guidance is developing in this area (see CIOMS International Ethical Guidelines; CIOMS Report on Pharmacogenetics – Towards improving treatment with medicines, 2005; Council of Europe [CDBI] Additional Protocols to Oviedo Convention, 2005).

What is meant by "comprehension"? That is, how do investigators ensure that subjects understand information about the study, and how is this implemented in accordance with GCP?
"The manner and context in which information is conveyed is as important as the information itself. For example, presenting information in a disorganized and rapid fashion, allowing too little time for consideration or curtailing opportunities for questioning, all may adversely affect a subject's ability to make an informed choice." (The Belmont Report)
"Informing the individual subject must not be simply a ritual recitation of the contents of a written document. Rather, the investigator must convey the information, whether orally or in writing, in language that

suits the individual's level of understanding. The investigator must bear in mind that the prospective subject's ability to understand the information necessary to give informed consent depends on that individual's maturity, intelligence, education and belief system … The investigator must then ensure that the prospective subject has adequately understood the

information. The investigator should give each one full opportunity to ask questions and should answer them honestly, promptly and completely. In some instances the investigator may administer an oral or a written test or otherwise determine whether the information has been adequately understood." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4)

What is meant by "vulnerable persons"?
In general, all individuals, including healthy volunteers, who participate as research subjects should be viewed as intrinsically vulnerable because:
1) during the course of the study they are (or may be) exposed to an investigational product about which the safety and efficacy is unknown or incompletely understood; and
2) there may be other factors – social, cultural, economic, psychological, medical – that may adversely affect the subjects' ability to make rational, objective choices that protect their own interests, but which may not be readily apparent to the researcher.
Some vulnerabilities may be readily identified because they are obvious (e.g. institutionalized subjects, individuals with diminished mental capacities) or relevant to the research (e.g. children participating in a paediatric vaccine trial). Other vulnerabilities of subjects may not be so readily identified (e.g. subjects who are homeless or economically disadvantaged). Subjects may also become more or less vulnerable throughout a study as circumstances about their health status and lives change.
"Vulnerable persons are those who are relatively (or absolutely) incapable of protecting their own interests. More formally, they may have insufficient power, intelligence, education, resources, strength,

or other needed attributes to protect their own interests." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 13)
Examples of vulnerable persons include, but are not limited to: children, individuals with diminished mental capacity, prisoners, institutionalized persons (including orphans), patients in emergency situations, the economically disadvantaged, individuals who cannot give consent.
"One special instance of injustice results from the involvement of vulnerable subjects. Certain groups, such as racial minorities, the economically disadvantaged, the very sick, and the institutionalized may continually be sought as research subjects, owing to their ready availability in settings where research is conducted. Given their dependent status and their frequently compromised capacity for free consent, they should be protected against the danger of being involved in research solely for administrative convenience, or because they are easy to manipulate as a result of their illness or socioeconomic condition." (The Belmont Report)

What special protections are required to enable vulnerable populations to participate in research?
"For a research subject who is legally incompetent, physically or mentally incapable of giving consent or is a legally incompetent minor, the investigator must obtain informed consent from the legally authorized representative in accordance with applicable law. These groups should not be included in research unless the research is necessary to promote the health of the population represented and this research cannot instead be performed on legally competent persons." (Declaration of Helsinki)
"Special provision may need to be made when comprehension is severely limited … for example, by conditions of immaturity or mental disability. Each class of subjects that one might consider as incompetent (e.g. infants and young children, mentally disabled patients, the

terminally ill and the comatose) should be considered on its own terms. Even for these persons, however, respect requires giving

them the opportunity to choose to the extent they are able, whether or not to participate in research. The objections of these subjects to involvement should be honored, unless the research entails providing them a therapy unavailable elsewhere. Respect for persons also requires seeking the permission of other parties in order to protect the subjects from harm. Such persons are thus respected both by acknowledging their own wishes and by the use of third parties to protect them from harm." (The Belmont Report)
"The third parties chosen should be those who are most likely to understand the incompetent subject's situation and to act in that person's best interest. The person authorized to act on behalf of the subject should be given an opportunity to observe the research as it proceeds in order to be able to withdraw the subject from the research, if such action appears in the subject's best interest." (The Belmont Report)

How is informed consent documented? Is getting the subject (or the subject's representative) to sign a consent document all that is necessary? How should the process be documented throughout the study?
"Obtaining informed consent is a process that is begun when initial contact is made with a prospective subject, and continues throughout the course of the study. By informing the prospective subjects, by repetition and explanation, by answering their questions as they arise, and by ensuring that each individual understands each procedure, investigators elicit their informed consent and in so doing manifest respect for their dignity and autonomy. Each individual must be given as much time as is needed to reach a decision, including time for consultation with family members or others. Adequate time and resources should be set aside for informed-consent procedures." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4)
"Consent may be indicated in a number of ways. The subject may imply consent by voluntary actions, express consent orally, or sign a consent form. As a general rule, the subject should sign a consent form, or, in the case of incompetence, a legal guardian or other duly authorized representative should do so … When consent has been obtained orally, investigators are responsible for providing documentation or proof of consent." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4)
When material changes occur in the conditions or the procedures of a study, and also periodically in long-term studies, the investigator should once again seek informed consent from the subjects …" (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 4)

Is it ethical to include subjects who are unable to consent?
"Research on individuals from whom it is not possible to obtain consent, including proxy or advance consent, should be done only if the physical/mental condition that prevents obtaining informed consent is a necessary characteristic of the research population. The specific reasons for involving research subjects with a condition that renders them unable to give informed consent should be stated in the experimental protocol for consideration and approval of the review committee …" (Declaration of Helsinki)

“When there is ethical and scientific justification to conduct research with individuals incapable of giving informed consent, the risk from research interventions that do not hold out the prospect of direct benefit for the individual subject should be no more likely and not greater than the risk attached to routine medical or psychological examination of such persons. Slight or minor increases above such risk may be permitted when there is an overriding scientific or medical rationale for such increases and when an ethical review committee has approved them.” (CIOMS, International Ethical Guidelines, Guideline 9)

When should informed consent be obtained? What is meant by “prior to trial participation”?
Informed consent should be obtained from each subject or the subject’s legally authorized representative prior to involving the subject in any study-specific activities. This includes diagnostic or other tests that are administered solely for determining the subject’s eligibility to participate in the research.

Implementation
The responsibility for implementing and overseeing the informed consent process is shared by sponsors, clinical investigators, IECs/ IRBs, and regulatory authorities.
IECs/IRBs are responsible for:
• reviewing the informed consent document to ensure that it is accurate, complete, and written in language that will be understood by the potential study subjects and translated into other languages, as appropriate;
• requesting modifications to the informed consent document, as appropriate; and
• at their discretion, observing the consent process and the research.
Investigators are responsible for ensuring that:
• staff responsible for obtaining informed consent receive appropriate training, both in research ethics and in the requirements of the specific study protocol;
• the IEC/IRB reviews and approves the informed consent form and other written information to be used in the study prior to its use; and
• informed consent is obtained from each subject or the subject’s representative prior to involving the subject in any study related activities, including diagnostic or other tests that are administered solely for determining the subject’s eligibility to participate in the research.
Sponsors are responsible for monitoring the research at study sites to ensure that sites are obtaining informed consent from all study subjects prior to subjects’ inclusion in the research study.

In accordance with national and local laws and regulations, regulators may inspect the various parties who conduct or oversee research to ensure that they are complying with applicable laws and regulations and enforcing non-compliance. For example, regulators may inspect IECs/IRBs to ensure that informed consent documents and procedures are appropriately reviewed; they may inspect clinical investigators to determine whether informed consent was obtained prior to subjects’ inclusion in the study; they may inspect sponsors to ascertain whether studies are being appropriately monitored.

For more information (including Roles and Responsibilities)
For all parties:
CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Guidelines 4, 5, 6, 13, 14, 15, and 16 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Popula-
tion (ICH E11)
For IECs/IRBs, refer to: Responsibilities (ICH E6, Section 3.1)
Documentation (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 5.3)
Elements of the Review (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 6.2)
Communicating a Decision (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 8)
Surveying and Evaluating Ethical Review Practices (a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research), WHO, 2002
For clinical investigators, refer to: Communication with IRB/IEC (ICH E6, Section 4.4)
Informed Consent of Trial Subjects (ICH E6, Section 4.8)
For sponsors, refer to:
Confirmation of Review by IRB/IEC (ICH E6, Section 5.11) Monitoring (ICH E6, Section 5.18)

For regulatory authorities, refer to
Surveying and Evaluating Ethical Review Practices (a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research), WHO, 2002
A Guide to Clinical Investigator Inspections (Good Clinical Practices: Document of the Americas, PAHO, Annex 4)
See also:
Discussion of the WHO Principles of GCP GCP Principle 1: Ethical Conduct
GCP Principle 4: Benefit-Risk Assessment
Definitions for:
Informed Consent (ICH E6, 1.28)
Legally Acceptable Representative (ICH E6, 1.37) Vulnerable Subjects (ICH E6, 1.61)
Well-being (of the trial subjects) (ICH E6, 1.62)

Research involving humans should be continued only if the benefit-risk profile remains favourable.
“During the course of the experiment the scientist in charge must be prepared to terminate the experiment at any stage, if he has probable cause to believe, in the exercise of the good faith, superior skill, and careful judgment required of him that a continuation of the experiment is likely to result in injury, disability, or death to the experimental subject.” (The Nuremberg Code)
“… The ethical review committee should conduct further reviews as necessary in the course of the research, including monitoring of its progress.” (CIOMS, International Ethical Guidelines, Guideline 2)
“… The committee has the right to monitor ongoing trials …“ (Declaration of Helsinki)
“… Clinical trial sponsors should develop a process to assess, evaluate and act on safety information during drug development on a continuous basis in order to ensure the earliest

possible identification of safety concerns and to take appropriate risk minimization steps. Such steps can include modification of study protocols, to incorporate strategies to ensure that clinical trial participants are not exposed to undue risk." (Management of Safety Information from Clinical Trials, Report of CIOMS Working Group VI. Identification and Evaluation of Risk from Clinical Trial Data)

Application
Principle 8 is applied through development and implementation of processes for evaluating risks and benefits of the research as additional information becomes available during the course of the study. Principle 8 encompasses (1) safety monitoring of the study by investigator(s) and sponsor (including use of a data and safety monitoring board [DSMB], where appropriate); (2) reporting serious unexpected adverse events or other unanticipated risks to the sponsor, IEC/IRB, and regulators; (3) review by the IEC/IRB of any unanticipated risks as they occur, or at scheduled intervals appropriate to the degree of risk; (4) revising the protocol, investigator's brochure, and/or informed consent document as needed, and suspending or terminating studies if necessary to protect the rights and welfare of study subjects.

Questions and Answers:
How are unanticipated risks identified during the course of a study?
Investigators and site staff are often the first to discover or observe unanticipated risks to subjects (e.g. serious unexpected adverse events; significant breaches of confidentiality) during the course of a study. Sponsors may also identify unanticipated risks to subjects in the course of study monitoring or from planned interim data analyses.
"The frequent review of serious and special interest adverse events, as well as overall assessment of all AEs, regardless of seriousness, causality, or expectedness, should be performed periodically: (1) ad hoc, for serious and special interest AEs, (2) routine, periodic general review of all data, whose frequency will vary from trial to trial and from development program to development program and depend on many factors, and (3) reviews triggered by specific milestones established for a trial or a program (e.g. numbers of completed patients, end-of-trial, end-of program, preparation of integrated summary of safety, and a marketing application." (Management of Safety Information from Clinical Trials, Report of CIOMS Working Group VI. Frequency of Review of Safety Information)

How should serious unexpected adverse events (SAEs) be reported and to whom?
"All serious adverse events (SAEs) should be reported immediately to the sponsor except for those SAEs that the protocol or other document (e.g. investigator's brochure) identifies as not needing immediate reporting. The immediate reports should be followed promptly

by detailed written reports. … The investigator should also comply with the applicable regulatory requirement(s) related to the reporting of unexpected serious adverse drug reactions to the regulatory authority(ies) and the IRB/IEC." (ICH E6, Section 4.11)
"In addition to the usual criteria for an expedited report, adverse events that are not deemed to be drug-related but are considered to be protocol related should also be reported in an expedited fashion if they are serious." (Management of Safety Information from Clinical Trials, Report of

CIOMS Working Group VI. Regulatory Reporting and other Communication of Safety Information from Clinical rials)

Who is responsible for reviewing the benefit-risk profile of the investigational product(s) while the study is proceeding?
Within GCP, the sponsor has primary responsibility for the ongoing safety evaluation of the investigational product(s) and should promptly notify all concerned investigator(s), institution(s), and the regulatory authority(ies) of information that could adversely affect the safety of subjects, the conduct of the trial, or alter the IEC/IRB approval/favourable opinion to continue the trial. Such reviews may be performed by the sponsor's staff (e.g. physicians, statisticians) or by an independent data and safety monitoring board (DSMB), if one is established (see below).
The IEC/IRB is also responsible for "… following the progress of all studies for which a positive decision has been reached, from the time the decision was taken until the termination of the research." (See "Follow-up", Section 9, WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research)

How are follow-up reviews carried out?
Sponsors generally monitor trials to ensure that (1) the study is being conducted according to the approved protocol, GCP, and applicable regulatory requirements, and (2) all data, including adverse event reports are accurately and completely recorded and reported. The sponsor also employs qualified individuals (e.g. physicians, statisti-

cians) as appropriate, throughout all stages of the trial process, to analyse data and prepare interim reports about the progress of the trial and the benefits and risks of the investigational product. The sponsor may also establish an independent data and safety monitoring board (DSMB, see below) to review the accumulating data. The sponsor should ensure that significant new information that arises about a clinical trial is promptly shared with all investigators, regulatory authorities and IECs/IRBs.
The IEC/IRB generally establishes procedures for (1) ensuring that new information that may adversely affect the safety of subjects or the conduct of the trial (e.g. serious/unexpected adverse events; unanticipated risks) are communicated to the IEC/IRB; (2) conducting the follow-up review; and (3) communicating decisions/opinions to the investigator.

When or how often should a benefit-risk determination be performed?
An evaluation should be carried out promptly following receipt of significant new information that may adversely affect the safety of subjects or the conduct of the trial. Generally, such new information is supplied by the clinical investigator(s), but it may also come from a DSMB or the study sponsor.
"An important principle in the evaluation of safety data from clinical trials is that while the data are designed to be analysed in a comprehensive fashion at the end of a trial or development program, they also must be evaluated in an ongoing fashion, so that important safety signals can be detected early and that trial participants are protected." (Management of Safety Information from Clinical Trials, Report of CIOMS Working Group VI. Identification and Evaluation of Risk from Clinical Trial Data)

A sponsor may establish a schedule of interim analyses. The study protocol will generally describe this schedule and will also typically describe the statistical approach to the interim analysis of trial data. To minimize the potential for bias, these descriptions should be completed before the conduct of any interim analyses.

The IEC/IRB should conduct follow-up reviews in accordance with established procedures. In general, the IEC/IRB should conduct followup review of each ongoing trial at scheduled intervals appropriate to the degree of risk, but, generally, at least once per year.

What should be done if the benefit-risk profile of a study becomes unfavourable?
The sponsor should notify investigator(s), the IEC(s)/IRB(s), and in accordance with national/local laws and regulations, the national regulatory authority if the benefit-risk profile of a study becomes unfavourable. In consultation with the IEC(s)/IRB(s), investigator(s), and regulatory authority(ies), the sponsor may need to amend the study protocol and/or revise the investigator's brochure and informed consent document(s) to reflect the new information.
"If a significant safety issue is identified, either from an individual case report or review of aggregate data, then the sponsor should issue a prompt notification to all parties, namely regulatory authorities, investigators and IECs/IRBs. A significant safety issue could be defined as one that has a significant impact on the course of the clinical trial or programme (including the potential for suspension of the trial programme or amendments to protocols), or warrants immediate update of informed consent." (Management of Safety Information from Clinical Trials, Report of CIOMS Working Group VI. Regulatory Reporting and other Communication of Safety Information from Clinical Trials)

What happens if the IEC/IRB determines that it must withdraw its approval/favourable opinion of the trial?
The IEC/ IRB should notify the clinical investigator and study sponsor of all decisions (favourable or unfavourable) in writing. Because a study may not proceed without approval/favourable opinion of an IEC/IRB, in some cases, it may be necessary to prematurely terminate or suspend the study (See ICH E6, Section 4.12). Should a study

be prematurely terminated, any subjects currently participating should be notified and procedures for withdrawal of enrolled subjects should consider the rights and welfare of the subjects.
In other cases, the unanticipated risk(s) might be appropriately managed through a protocol change (e.g. eliminating a study arm, introducing additional safety monitoring or testing, etc.) Note, however, that except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to research subjects, the investigator should not implement any deviation from, or changes of, the protocol without agreement by the sponsor and prior review and documented approval/favourable opinion from the IEC/IRB of a protocol amendment (see ICH E6, Section 4.5).
"Ethical review committees generally have no authority to impose sanctions on researchers who violate ethical standards in the conduct of research involving humans. They may, however, withdraw ethical approval of a research project if judged necessary." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary to Guideline 2)

If the benefit-risk profile of the study changes and/or substantive protocol modifications are made, how should the information be communicated to study subjects?
How is this documented?
"Sponsors and investigators have a duty to … renew the informed consent of each subject if there are significant changes in the conditions or procedures of the research or if new information becomes available that could affect the willingness of subjects to continue to participate …" (CIOMS, International Ethical Guidelines, Guideline 6)
Periodically in long-term studies, the investigator should also consider renewing consent (e.g. in long-term studies involving elderly subjects).
Communicating the new information to study subjects should follow customary procedures for obtaining and documenting informed consent.

What is an Independent Data and Safety Monitoring Board (DSMB, also known as an independent Data Monitoring Committee [DMC])?
An independent data and safety monitoring board (DSMB) is a group of individuals with pertinent expertise that reviews on a regular basis accumulating data from one or more ongoing clinical trials. The DSMB advises the sponsor regarding the continuing safety of current trial participants and those yet to be recruited to the trial, as well as the continuing validity and scientific merit of the trial.
"At intervals defined by the protocol, the DSMB reviews and evaluates the data on clinical efficacy and safety collected during the study, and assesses reports on cumulated serious adverse events (SAEs). The DSMB may also be requested by the sponsor to conduct emergency reviews of data to assess safety-related issues. … At the conclusion of the review, the DSMB provides a written recommendation to the sponsor regarding whether a protocol should be amended and/or a study should proceed based on its review of the data and the progress report submitted by the sponsor." (Operational Guidelines for the Establishment and Functioning of Data and Safety Monitoring Boards, WHO TDR).
An important function of a DSMB "… is to protect the research subjects from previously unknown adverse reactions; another is to avoid unnecessarily prolonged exposure to an inferior therapy." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 11)

Should DSMBs be established for every study?
All clinical trials require safety monitoring but not all trials require monitoring by a formal committee that may be external to the trial organizers, sponsors and investigators. DSMBs have generally been established for large, randomized multi-site studies that evaluate treatments intended to prolong life or reduce risk of a major adverse health outcome such as a cardiovascular event or recurrence of cancer. DSMBs are generally recommended for any controlled trial of any size that will compare rates of mortality or major morbidity, but a DSMB is not required or recommended for most clinical stud-

ies. DSMBs are generally not needed, for example, for trials at early stages of product development. They are also generally not needed for trials addressing lesser outcomes, such as relief of symptoms, unless the trial population is at elevated risk of more severe outcomes.

“In most cases of research involving human subjects, it is unnecessary to appoint a DSMB. To ensure that research is carefully monitored for the early detection of adverse events, the sponsor or the principal investigator appoints an individual to be responsible for advising on the need to consider changing the system of monitoring for adverse events or the process of informed consent, or even to consider terminating the study.” (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 11)
“… DSMBs are of value in the following situations:
• large randomized, multi-center high morbidity/mortality trials;
• studies where data could justify early study termination or where the design or executed data accrual is complex;
• early studies of a high-risk intervention;
• studies carried out in emergency situations in which informed consent is waived;
• studies involving vulnerable populations; or,
• studies in the early phases of a novel intervention with very limited information on clinical safety or where prior information may have raised safety concerns.”
(Management of Safety Information from Clinical Trials, Report of CIOMS Working Group VI. Appendix 5, Data and Safety Monitoring Boards)

Implementation
Sponsors, IECs/IRBs, DSMBs (if applicable), and regulators share responsibility for ongoing safety evaluations of the investigational product(s).
The investigator reports unanticipated problems involving risks to subjects and provides periodic progress reports at intervals ap-

propriate to the degree of risk to sponsors and IECs/IRBs in accordance with the national/local laws and regulations. The investigator provides adequate, accurate, and objective information on risks and benefits during informed consent of study subjects, and renews the consent of the subject to continue in the study, as appropriate.
The sponsor monitors the study and performs safety evaluations of the investigational product(s) by analysing data received from the investigator(s) and the DSMB (if one has been appointed). The sponsor also assures reporting (including expedited reporting to investigator(s), IEC(s)/IRB(s), and the regulatory authority(ies) of adverse reactions that are both serious and unexpected.
As the study progresses, the IECs/IRBs conducts follow-up reviews appropriate to the degree of risk, but generally at least once per year, including review of the investigator’s progress reports to determine if the benefits still outweigh the risks.
The regulatory authority reviews data submitted in research or marketing permits and may require modification to a protocol as a condition to its proceeding and/or may suspend or terminate a protocol based on an unacceptable benefit-risk profile in accordance with applicable laws and regulations.

For more information (including Roles and Responsibilities)
For IECs/IRBs, refer to: Responsibilities (ICH E6, Section 3.1) Procedures (ICH E6, Section 3.3) Communicating a Decision (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 8)

Follow-up (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 9)
For clinical investigators, refer to: Progress Reports (ICH E6, Section 4.10) Safety Reporting (ICH E6, Section 4.11)
Premature Termination or Suspension of a Trial (ICH E6, Section 4.12) Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s), General Information (ICH E6, Section 6)

Investigator's Brochure (ICH E6, Section 7)
For sponsors, refer to:
Trial Management, Data Handling, Recordkeeping, and Independent Data Monitoring Committee (ICH E6, Section 5.5)
Notification/Submission to Regulatory Authorities (ICH E6, Section 5.10)
Adverse Drug Reaction Reporting (ICH E6, Section 5.17) Monitoring (ICH E6, Section 5.18)
Premature Termination or Suspension of a Trial (ICH E6, Section 5.21)
Clinical Trial Protocol, General Information (ICH E6, Section 6) Investigator's Brochure (ICH E6, Section 7)
For regulators, refer to:
Surveying and Evaluating Ethical Review Practices, a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, WHO, 2002
See also:
The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI, Geneva, 2005
Discussion of the WHO Principles of GCP GCP Principle 4: Benefit-Risk Assessment GCP Principle 5: Review by IEC/IRB
Definitions for:
Adverse Drug Reaction (ADR) (ICH E6, 1.1) Adverse Event (AE) (ICH E6, 1.2)
Approval (in relation to Institutional Review Boards) (ICH E6, 1.5) Independent Data Monitoring Committee (IDMC) (Data and Safety
Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee) (ICH E6, 1.25)
Independent Ethics Committee (IEC) (ICH E6, 1.27) Informed Consent (ICH E6, 1.28)
Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR) (ICH E6, 1.50)
Unexpected Adverse Drug Reaction (ICH E6, 1.60)

PRINCIPLE 9: INVESTIGATOR QUALIFICATIONS
Qualified and duly licensed medical personnel (i.e. physician or, when appropriate, dentist) should be responsible for the medical care of research subjects, and for any medical decision(s) made on their behalf.
"The experiment should be conducted only by scientifically qualified persons. The highest degree of skill and care should be required through all stages of the experiment of those who conduct or engage in the experiment." (The Nuremberg Code)
"Medical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person …" (Declaration of Helsinki)

Application
Principle 9 is applied through the responsibilities of the clinical investigator to the study subject and through the sponsor's selection of qualified investigator(s). (See also WHO GCP Principle 10: Staff Qualifications)

Questions and Answers
Where may information about a clinical investigator's qualifications be obtained?
The investigator's curriculum vitae or other statement of education, training and experience may provide initial information about the investigator's qualifications to provide medical care and to conduct clinical research. Other sources of information about an investigator's qualifications may include medical licensing boards, malpractice registries, and/or disciplinary bodies that may have information about the investigator's history of medical practice. References from those familiar with the investigator's clinical and/or research practice may provide useful adjunctive information.

May a non-medical person serve as a principal investigator?
"Investigator" is defined as the "person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator." (ICH E6, Section 1.34)
In most clinical research, the investigator will be a physician, dentist, or (in accordance with national/local laws, regulations, and licensure provisions) equivalent medical professional. Where permitted under national/local laws and regulations, a nonphysician may serve as a principal investigator. However, implicit in this designation are: (1) that the non-physician be qualified to personally conduct or supervise the investigation; and (2) the non-physician would need to secure the services of a physician as a subinvestigator to perform those study functions requiring medical expertise. (For example, a Ph.D. pharmacologist may be listed as a principal investigator on a pharmacokinetic study with a physician subinvestigator. Another example might be a clinical psychologist principal investigator with a physician subinvestigator.)

Within GCP, what is the investigator's responsibility for the medical care of research subjects?
The investigator is responsible for protecting the rights, safety, and welfare of subjects under his/her care during a clinical trial. This implies that (1) the investigator is able to ensure access to a reasonable standard of medical care for study subjects for medical problems arising during participation in the trial that are, or could be related, to the study intervention, and (2) the investigator or other medically qualified individuals are readily available to provide such care during the study.
"Although sponsors are, in general, not obliged to provide healthcare services beyond that which is necessary for the conduct of the research, it is morally praiseworthy to do so. Such services typically include treatment for diseases contracted in the course of the study.

It might, for example, be agreed to treat cases of an infectious disease contracted during a trial of a vaccine designed to provide immunity to that disease, or to provide treatment of incidental conditions unrelated to the study. … When prospective or actual subjects are found to have

diseases unrelated to the research or cannot be enrolled in a study because they do not meet the health criteria, investigators should, as appropriate, advise them to obtain, or refer them for, medical care." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary on Guideline 21)

Implementation

The investigator is responsible for providing, or ensuring that subjects have access to, medical care for medical problems arising during their participation in the trial that are, or could be related to the study intervention, and for following the subjects' status until the problem is resolved.

"It is recommended that the investigator inform the subject's primary physician about the subject's participation in the trial if the subject has a primary physician and if the subject agrees to the primary physician being informed." (ICH E6, Section 4.3)

Primary responsibility for selecting qualified clinical investigators to conduct a study resides with the sponsor.

The IECs/IRBs is responsible for ensuring that the rights and welfare of study subjects are protected. Consideration of investigator qualifications and experience and the adequacy of the site (including the supporting staff, available facilities, and emergency procedures) by the IEC/IRB will ensure that subjects have access to appropriate care for medical problems arising during participation in the trial.

National and/or local regulatory authorities have indirect responsibility related to clinical investigator qualifications. Regulators (1) establish licensing and practice standards for physicians and other medical personnel, (2) enforce compliance with such standards, and (3) impose disciplinary actions, as appropriate, on physicians and

other medical personnel who fail to meet such standards. Different regulatory agencies and authorities may be responsible for the oversight of clinical research versus the licensure and oversight of medical professionals; exchange of information among regulatory agencies is encouraged in such circumstances.

For more information (including Roles and Responsibilities)

For IECs/IRBs, refer to: Responsibilities (ICH E6, Section 3.1)

Documentation (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 5.3)

Elements of the Review (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 6.2)

For clinical investigators, refer to:

Investigator's Qualifications and Agreements (ICH E6, Section 4.1) Medical Care of Trial Subjects (ICH E6, Section 4.3)

Safety Reporting (ICH E6, Section 4.11)

For sponsors, refer to:

Medical Expertise (ICH E6, Section 5.3) Investigator Selection (ICH E6, Section 5.6)

Allocation of Duties and Functions (ICH E6, Section 5.7)

Ethical Obligations of External Sponsors to Provide Health-Care Services (CIOMS, International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Guideline 21)

For regulatory authorities, refer to:
WHO Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products, 1995
GCP Compliance Monitoring Programs by Regulatory Authorities (Good Clinical Practice: Document of the Americas, PAHO, Chapter 7)
Ethical Obligations of External Sponsors to Provide Health-Care Services (CIOMS, International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Guideline 21)

See also:
Discussion of the WHO Principles of GCP GCP Principle 10: Staff Qualifications
Definitions for:
Investigator (ICH E6, 1.34) Subinvestigator (ICH E6, 1.56)
Well-being (of the trial subjects) (ICH E6, 1.62)

PRINCIPLE 10: STAFF QUALIFICATIONS
Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s) and currently licensed to do so, where required.
GCP requires that the clinical investigator is appropriately qualified by education, training, and experience to conduct the clinical trial. GCP also requires that each clinical investigator will have adequate resources available, including sufficient staff, who are also appropriately qualified by education, training, and experience, to assist him/ her with the trial and ensure the safety of study subjects.

Application
Principle 10 is chiefly applied through the clinical investigator's selection of appropriate staff to assist with the conduct of the study.

Questions and Answers
What does it mean to be "qualified" to conduct clinical research and how is this implemented within GCP?
GCP requires generally that individuals who conduct research have appropriate education, training, and experience to assume responsibility for the conduct of the trial. The investigator should have knowledge of applicable laws and regulations and broad knowledge of internationally accepted principles and practices for the conduct of clinical research within GCP, including ethical requirements for the protection of human subjects involved in the research. The investigator should also have training or expertise appropriate to carry out the requirements of the specific study protocol.
The investigator should understand and be qualified to execute the responsibility to personally supervise any individual to whom a study task is delegated. The investigator should further ensure that any individual to whom a study task is delegated is qualified by education, training, and experience to perform the delegated task, for example

that the assigned task falls within the scope of the individual's professional license(s). When delegating tasks, the investigator should consider, among other things, whether the tasks require

formal medical training and whether national or local licensing requirements apply to such duties. (Duties that warrant such consideration, include, but are not necessarily limited to, the following: screening evaluations, including medical histories and assessment of inclusion/exclusion criteria; physical examinations; assessment of adverse events; assessments of primary study endpoints (e.g. tumor response, global assessment scales); control of investigational products.)
The investigator should ensure that staff are (1) familiar with the study protocol and investigational product; (2) appropriately trained to carry out trial-related duties; (3) informed/aware of their obligations to protect the rights, safety and welfare of the study subjects; and (4) informed of any requirements imposed by the national regulatory authority for GCP and the conduct of clinical studies.

What does it mean to be qualified by "education, training, and experience"; that is, what does each of these terms embrace?
Education refers to degrees, certification, and/or licensing earned as a result of formal schooling or courses of study at an institution of higher learning (e.g. M.D., Ph.D., R.N., board certification in a specified field, medical licenses). Training generally refers to short, focused programs on specific topics (e.g. a two-week training program in research ethics, an online course on GCP, "investigator training" provided by the study sponsor related to a specific protocol) and/or mentoring by an appropriately educated, trained, and experienced professional. Experience includes direct participation in activities that provide additional expertise in a specific area (e.g. various positions a physician has held during his/her practice of medicine, previous work assisting another investigator in conducting clinical research, experience as an investigator in a previous study).

Where may information about the qualifications of an investigator or the investigator's staff be obtained?
A curriculum vitae or other statement of education, training, and experience for each staff member may provide initial information about the staff member's qualifications. Other sources of information may include medical licensing boards, malpractice registries, and/or disciplinary bodies. References from those familiar with the individual's past clinical and/or research experience may provide useful adjunctive information.

How should an investigator inform a sponsor about the individuals to whom duties have been delegated?
Maintaining a list of individuals to whom the investigator has assigned each trial-related duty may assist the sponsor and regulators alike in determining which staff members were authorized to carry out specific duties during the course of the trial.

Implementation
The investigator bears primary responsibility for (1) selecting qualified staff to assist in the conduct of the investigation; (2) ensuring that study staff receive appropriate training, related to ethics and consent procedures as well as requirements of the specific protocol;

(3) establishing clear procedures for activities related to the conduct of the study; (4) assigning tasks to staff, based on their qualifications, experience, and professional licenses; and (5) personally supervising staff to ensure that they satisfactorily fulfill their study-related duties. Although the investigator may delegate tasks to members of his/her staff, nevertheless, the investigator retains overall responsibility for the study and ensuring that his/her staff complies with applicable laws and regulations for human subject protection and the conduct of clinical research.

The IEC/IRB is responsible for ensuring that the rights and welfare of study subjects are protected. Consideration of the site's characteristics (e.g. number and qualifications of supporting staff, available facilities and equipment, and emergency procedures) will allow the IEC/IRB to evaluate the adequacy of the site, and ensure that subjects' welfare is not compromised during the trial.

Sponsors have the responsibility for selecting appropriately qualified investigators to conduct the study; part of that consideration is ensuring that investigators have sufficient staff (also with appropriate qualifications) available, who are appropriately trained to conduct all study-related activities, and who understand how to capture and document required observations and data.

In accordance with national and/or local laws and regulations, regulatory authorities may inspect study sites to determine if the conduct of the study is in compliance with local laws/regulations. Such inspections would include finding out who was assigned responsibility for conducting various study-related activities (e.g. screening subjects to determine if they meet inclusion/exclusion criteria; obtaining informed consent; conducting physical examinations; collecting and analysing study data; recording, transcribing, or reporting data to the sponsor; administering the investigational product to subjects), and determining whether these activities were appropriately assigned and within the scope of the staff member's professional license(s).

For more information (including Roles and Responsibilities)

For IECs/IRBs, refer to:

Elements of the Review (WHO Operational Guidelines for EthicsCommittees that Review Biomedical Research, Section 6.2)

For investigators, refer to:

Investigator's Qualifications and Agreements (ICH E6, Section 4.1) Adequate Resources (ICH E6, Section 4.2)

Investigational Product(s) (ICH E6, Section 4.6)

For sponsors, refer to:

Medical Expertise (ICH E6, Section 5.3) Trial Design (ICH E6, Section 5.4)

Trial Management, Data Handling, Recordkeeping, and Independent Monitoring Committee (ICH E6, Section 5.5)

Investigator Selection (ICH E6, Section 5.6)

Allocation of Duties and Functions (ICH E6, Section 5.7)

For regulatory authorities, refer to

Conducting the Inspection (A Guide to Clinical Investigator Inspections, PAHO, Annex 4, Section 2)

See also:

Discussion of the WHO Principles of GCP GCP Principle 9: Investigator Qualifications

Definitions for:
Investigator (ICH E6, 1.34) Subinvestigator (ICH E6, 1.56)
Well-being (of the trial subjects) (ICH E6, 1.62)

PRINCIPLE 11: RECORDS

All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation, and verification.

Principle 11 embraces the concepts of data quality and data integrity as well as appropriate procedures for data handling and record-keeping. Also implicit in this principle is the preparation and maintenance of essential documents: i.e. documents (including source documents) that individually and collectively permit evaluation of the conduct of a trial and the quality of the data produced.

Application

Principle 11 is applied through: (1) the understanding and application of basic elements of data quality and integrity; (2) adherence to the study protocol as well as applicable written procedures for collecting, recording, reporting, maintaining and analysing clinical trial information; and (3) the preparation of essential documents (including source documents), at all stages throughout the conduct of the clinical trial.

Questions and Answers

What is "clinical trial information"? What is meant by "essential documents"?

The term, "clinical trial information," encompasses all study related data, materials, and documents. The term includes "[a]ll records, in any form (including, but not limited to, written, electronic, magnetic, and optical records; and scans, x-rays, and electrocardiograms) that describe or record the methods, conduct, and/or results of a trial, the factors affecting a trial, and the actions taken." (ICH E6, 1.22)

Essential documents are "… those documents that individually and collectively permit evaluation of the conduct of a study and the quality of the data produced. These documents serve to demonstrate the compliance of the investigator, sponsor, and monitor with the standards of GCP and with all applicable regulatory requirements. Essential documents are "… usually audited by the sponsor's independent audit function and inspected by the regulatory authority(ies) as part of the process to confirm the validity of the trial conduct and the integrity of the data collected." (ICH E6, Section 8)

Examples include:

• Source data: "All information in original records and certified copies of original records of clinical findings, observations, or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial. Source data are contained in source documents (original records or certified copies)." (ICH E6, 1.51)

• Source documents: "Original documents, data, and records (e.g. hospital records, clinical and office charts, laboratory notes, memoranda, subjects' diaries or evaluation checklists, pharmacy dispensing records, recorded data from automated instruments, copies or transcriptions certified after verification as being accurate and complete, microfiches, photographic negatives, microfilm

or magnetic media, x-rays, subject files, and records kept at the pharmacy, at the laboratories, and at medico-technical departments involved in the clinical trial)." (ICH E6, 1.52)
• Case report forms: "… [P]rinted, optical, or electronic document[s] designed to record all of the protocol-required information to be reported to the sponsor on each trial subject." (ICH E6, 1.11)
• Correspondence between any of the parties who conduct or oversee the research (e.g. approval/favourable decision by the IEC/IRB; reports of adverse events submitted to the sponsors, IECs/IRBs, and regulators; monitor's reports to the sponsor).
• Other study related documents and materials (e.g. study protocol, protocol amendments, investigator's brochure, clinical investigator's curriculum vitae, approved consent form, subjects' signed consent forms, subject screening logs, documentation of investigational product destruction, advertisements used to recruit subjects, reports by independent data monitoring committees).

What is meant by "recording"?
"Recording" is the act of writing down or otherwise committing to durable medium (e.g. paper, electronic medium, etc.) information or data to provide evidence of what has occurred or has been observed. All of the parties who conduct or oversee clinical trials are responsible for preparing records (i.e. "essential documents") that document their activities and data or observations related to the trial.

What is meant by "data quality"? What is meant by "data integrity"? How are the terms related, and how are data quality and integrity achieved within GCP?
"Data quality" refers to the essential characteristics of each piece of data; in particular, quality data should be:
• accurate;
• legible;
• complete and contemporaneous (recorded at the time the activity occurs);
• original;
• attributable to the person who generated the data.
"Data integrity" refers to the soundness of the body of data as a whole. In particular, the body of data should be credible, internally consistent, and verifiable.
Quality and integrity are both essential for data to be relied upon for regulatory decision-making. Data quality and integrity are achieved when each piece of data is collected in accordance with the study protocol and procedures, giving attention to each of the quality characteristics above, and subsequently handled (e.g. transcribed, analysed, interpreted, reported) so that the quality characteristics of the original data (i.e. accuracy, legibility, completeness, etc.) are preserved.

What is meant by "handling"? How are "quality and integrity" preserved as data and documents are "handled"?
Handling refers to how data are maintained, analysed, interpreted, and shared, transmitted, or reported to others. For example, source data are often transcribed by the investigator into a case report form (CRF), which in turn is submitted to the sponsor for further handling.
Establishing SOPs to identify the various steps in data handling (at both investigator and sponsor sites) and to articulate the associated roles and responsibilities of investigator and sponsor staff may help preserve quality and integrity as data is handled.

Study monitoring also helps to ensure that data quality and integrity are preserved throughout the study by, for example, verifying that data transmitted to the sponsor in each CRF accurately reflect information about the study subject that was recorded in the medical records or case histories.

"Any change or correction to a CRF should be dated, initialed, and explained (if necessary) and should not obscure the original entry (i.e. an audit trail should be maintained); this applies to both written and electronic changes and corrections. … Sponsors should have written procedures to assure that changes or corrections in CRFs made by sponsor's designated representatives are documented, are necessary, and are endorsed by the investigator. The investigator should retain records of the changes and corrections." (ICH E6, Section 4.9)

Who must keep clinical trial information and for how long? What is meant by the term "storage"?

All of the parties who conduct or oversee research involving human subjects are expected to keep records and materials related to their specific trial responsibilities and activities for the period of time required by national/local laws and regulations, or if such laws do not exist, in accordance with GCP standards.

Within GCP, generally, "[e]ssential documents should be retained until at least 2 years after the last approval of a marketing application … and until there are no pending or contemplated marketing applications … or at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period, however, if required by the applicable regulatory requirements or by an agreement with the sponsor." (ICH E6, Section 4.9)

"Storage" (or "archiving") implies that records are appropriately stored for future use, for example, to ensure their preservation and to enable direct access to the records when required by the sponsor, IEC/IRB, monitor or regulatory authorities. "The investigator/ institution should take measures to prevent accidental or premature destruction of these records." (ICH E6, Section 4.9)

Why is it necessary for IECs/IRBs, investigators, sponsors, and monitors to maintain clinical trial information?

Clinical trial information should be maintained to allow accurate reconstruction and evaluation of the trial's conduct and verification of the trial's results.

How do investigators know which records should be maintained and the methods for maintaining them?

The study protocol generally specifies the information to be captured and the methods to be used (e.g. by providing "[s]amples of the standardized case-report forms to be used … ," describing "… the methods of recording therapeutic response (description and evaluation of methods and frequency of measurement), the follow-up procedures, and, if applicable, the measures proposed to determine the extent of compliance of subjects with the treatment … , [m]ethods of recording and reporting adverse events or reactions …" (CIOMS, International Ethical Guidelines, Appendix 1).

Record-keeping and retention requirements may also be specified by national or local law and regulations.

What is meant by “reporting”? How are essential documents and data combined to report the outcome of the trial?
Reporting is the act of providing information or data to another party. National laws and regulations may require certain information to be reported within specific time frames, for example, reports of serious unanticipated adverse events.
Responsibility for reporting clinical trial information and results is shared by:
• the study sponsor, who reports adverse events to regulators, and prepares summary reports about clinical studies for inclusion in applications to obtain research permits or to market an investigational product;
• the monitor, who prepares and submits written reports of monitoring visits and trial-related communications to the sponsor;
• the clinical investigator who submits, for example, case report forms (CRFs) to the sponsor; progress reports or written summaries of the trial’s status to the institution, the IEC/IRB, and the sponsor; safety reports (e.g. adverse event reports, laboratory anomalies) to the sponsor and IEC/IRB; final reports upon completion of the trial to the sponsor, IEC/IRB, and regulatory authorities;
• the IEC/IRB, which notifies the investigator and institution, and sometimes the regulatory authority(ies) about trial-related decisions and opinions (e.g. decisions to suspend or terminate a study), the reasons for such decisions/opinions, and procedures for appealing them.
“The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported to the sponsor in the CRFs and in all required reports. Data reported on the CRF, which are derived from source documents should be consistent with the source documents or the discrepancies should be explained.” (ICH E6, Section
4.9; see also, ICH E6, Section 4.10: Progress Reports; ICH E6, Section
4.11: Safety Reporting, and ICH E6, Section 4.13: Final Report(s) by Investigator/Institution.)

What is meant by “interpretation” of clinical trial information and how is this achieved within GCP?
“Interpreting” clinical trial information refers to analysing the meaning and significance of data and other observations and information collected during the clinical trial. The study protocol generally describes the overall plan for interpreting clinical trial data. Sponsors, in close collaboration with the investigator(s), generally analyse and interpret clinical trial data and prepare summaries as part of an application for approval to market an investigational product. Such summaries and analyses enable regulators to make a determination about the safety and/or effectiveness of a product that is the subject of a research permit or marketing application.
The sponsor
• “… should utilize appropriately qualified individuals” [e.g. biostatisticians, clinical pharmacologists and physicians, as appropriate] “to supervise the overall conduct of the trial, to handle the data, to verify the data, to conduct the statistical analyses, and to prepare the trial reports.” (ICH E6, Section 5.5)
• should include in the study protocol a “… description of the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analysis(ses), … the level of significance to be used, … procedure for accounting for missing, unused, and spurious data, procedures for reporting any

deviations from the original statistical plan… selection of subjects to be included in the analyses … " (ICH E6, Section 6.9)

How should clinical trial results be publicly reported?
"Both authors and publishers have ethical obligations. In publication of the results of research, the investigators are obliged to preserve the accuracy of the results. Negative as well as positive results should be published or otherwise publicly available. … Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication." (Declaration of Helsinki)

The study protocol may include:
• "[i]n the case of a negative outcome, an assurance that the results will be made available, as appropriate, through publication or by reporting to the drug registration authority." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Appendix 1)
• "[c]ircumstances in which it might be considered inappropriate to publish findings, such as when the findings of an epidemiological, sociological or genetics study may present risks to the interests of a community or population or of a racially or ethnically defined group of people." (CIOMS, International Ethical Guidelines, Appendix 1)

Who should have access to clinical trial records?
Sponsors, monitors, IECs/IRBs, and regulators generally require direct access to all information pertaining to the conduct and oversight of the clinical trial. Direct access means that these parties have "[p]ermission to examine, analyze, verify, and reproduce any records and reports that are important to evaluation of a clinical trial." (ICH E6, 1.21)
"Any or all of the documents addressed in this guidance may be subject to, and should be available for, audit by the sponsor's auditor and inspection by the regulatory authority(ies)." (ICH E6, Section 8)
Note that consent forms should inform study subjects "[t]hat the monitor(s), the auditor(s), the IRB/IEC, and the regulatory authority(ies) will be granted direct access to the subject's original medical records for verification of clinical trial procedures and/or data, without violating the confidentiality of the subject, to the extent permitted by the applicable laws and regulations, and that by signing a written informed consent form, the subject or the subject's legally acceptable representative is authorizing such access." (ICH E6, 4.8) (See also WHO GCP Principle 7: Informed Consent)
In addition, sponsors, monitors, investigators and regulators should be aware of the need to handle clinical trial information in a manner that protects the privacy and confidentiality of research subjects. These parties should also be fully informed about national/local laws/ regulations related to privacy and confidentiality. (See also WHO GCP Principle 12: Confidentiality/Privacy)

Implementation
IECs/IRBs, investigators, sponsors, and regulators all bear responsibility for documenting their activities within GCP, and maintaining records pertaining to duties related to the conduct or oversight of the clinical trial for the time required under national or local law and regulations. All

parties are responsible for ensuring the accuracy, completeness, legibility and availability (as necessary) of such documents.
IECs/IRBs document their reviews of study protocols and informed consent/recruitment/advertising materials through minutes that capture the IECs'/IRBs' deliberations and through copies of correspondence with the clinical investigator.
Investigators prepare and maintain case histories that record all observations and other data pertinent to the investigation on each individual administered the investigational drug or employed as a control in the investigation.
Sponsors ensure that study protocols address appropriate data handling and record-keeping requirements and design CRFs appropriately to facilitate the capture of all significant trial-related data and observations. Sponsors also secure the services of monitors to ensure compliance of the clinical investigators, and verify that the study was carried out according to the approved study protocol.
Regulators rely on clinical trial information to support regulatory decision-making and may inspect all of the parties involved in conducting or overseeing research. Critical to regulatory inspection is direct access to and review of existing clinical trial records. As part of an inspection, regulators compare records at the clinical investigator site and sponsor site with data and reports submitted to the regulatory authority to verify the information submitted. Regulators also prepare and maintain records of their inspections and findings.

For more information (including Roles and Responsibilities)
For IECs/IRBs, refer to: Responsibilities (ICH E6, Section 3.1) Procedures (ICH E6, Section 3.3) Records (ICH E6, Section 3.4)
Communicating a Decision (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 8)
Follow-up (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 9)
Documentation and Archiving (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 10)
For investigators, refer to:
Communication with IRB/IEC (ICH E6, Section 4.4) Compliance with Protocol (ICH E6, Section 4.5) Records and Reports (ICH E6, Section 4.9) Progress Reports (ICH E6, Section 4.10) Safety Reporting (ICH E6, Section 4.11)
Final Report(s) by Investigator/Institution (ICH E6, Section 4.13) Clinical Trial Protocol, General Information (ICH E6, Section 6) Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial (ICH E6,
Section 8)
For sponsors, refer to:
Trial Management, Data Handling, Recordkeeping, and Independent Data Monitoring Committee (ICH E6, Section 5.5)
Record Access (ICH E6, Section 5.15)
Adverse Drug Reaction Reporting (ICH E6, Section 5.17) Monitoring (ICH E6, Section 5.18) Audit (ICH E6, Section 5.19)
Clinical Trial/Study Reports (ICH E6, Section 5.22) Clinical Trial Protocol (ICH E6, Section 6) Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial (ICH E6, Section 8)

Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICH E2A)

Guidance on Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (ICH E2B)
Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E9)
For regulatory authorities, refer to:
A Guide to Clinical Investigator Inspections (Good Clinical Practices: Document of the Americas, PAHO, Annex 4)
GCP Compliance Monitoring Programs by Regulatory Authorities (Chapter 7, Good Clinical Practices: Document of the Americas, PAHO)
Surveying and Evaluating Ethical Review Practices (WHO Operational Guidelines)
Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E9)
See also:
Discussion of the WHO Principles of GCP GCP Principle 2: Protocol
GCP Principle 6: Protocol Compliance GCP Principle 7: Informed Consent
GCP Principle 12: Confidentiality/Privacy GCP Principle 14: Quality Systems
Definitions for:
Case Report Form (ICH E6, 1.11) Clinical Trial/Study Report (ICH E6, 1.13)
Compliance (in relation to trials) (ICH E6, 1.15) Direct Access (ICH E6, 1.21)
Documentation (ICH E6, 1.22) Essential Documents (ICH E6, 1.23)
Interim Clinical Trial/Study Report (ICH E6, 1.32) Monitoring (ICH E6, 1.38)
Monitoring Report (ICH E6, 1.39) Original Medical Record (ICH E6, 1.43) Protocol (ICH E6, 1.44)
Source Data (ICH E6, 1.51) Source Documents (ICH E6, 1.52)
Standard Operating Procedures (SOPs) (ICH E6, 1.55)

PRINCIPLE 12: CONFIDENTIALITY/PRIVACY
The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s).
“The right of research subjects to safeguard their integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject, the confidentiality of the patient’s information and to minimize the impact of the study on the subject’s physical and mental integrity and on the personality of the subject.” (Declaration of Helsinki)
“The investigator must establish secure safeguards of the confidentiality of subjects’ research data. Subjects should be told the limits, legal or other, to the investigators’ ability to safeguard confidentiality and the possible consequences of breaches of confidentiality.” (CIOMS, International Ethical Guidelines, Guideline 18)

Application
Principle 12 is applied (1) through appropriate procedures to protect the privacy of the subject, and (2) by document and data control to protect the confidentiality of the subject’s information. Principle 12 is also applied through the informed consent process which requires as an essential element that certain explanations be provided to the subject about the confidentiality of the subject’s records and about access to those records by monitor(s), auditor(s), the IEC/IRB, and the regulatory authority(-ies).

Questions and Answers

What is meant by “privacy”? What is meant by “confidentiality”?

Privacy embraces the concept that each individual should have the right to control personal and sensitive information about him/her. Privacy implies that such information, which may be contained in

medical records, personal diaries, or elsewhere, will be protected and not disclosed without the knowledge/permission of the individual to whom it pertains.

Privacy may not be absolute, however. For example, some information, such as exposure to a communicable disease, may be subject to limited disclosure under public health laws; access to information contained in clinical study records may be required by regulators to verify data submitted in a marketing application. Thus, individuals who participate in clinical trials should be told the extent to which their information will be protected and the circumstances under which the information will be disclosed, to whom, and the purpose(s) for doing so.

Confidentiality embraces the concept that parties who obtain private information from patients and subjects will (1) protect the information itself and any records that contain such information from deliberate or accidental disclosure; and (2) develop and follow procedures for release of the information only to authorized parties who have a legitimate need for it, including notification of the patient/ subject prior to any disclosure.

Who is responsible for protecting the confidentiality of the subjects’ private information?

At all times throughout the investigation, all parties (sponsor, monitor, IECs/IRBs, investigator, investigator’s staff, and regulators) should protect subjects’ private information and ensure that all data are secured against unauthorized access. This applies but is not limited to subjects’ case report forms (CRFs), source data, source documents, and safety reports.

“It is the duty of the physician in medical research to protect the life, health, privacy, and dignity of the human subject.” (Declaration of Helsinki)

How is confidentiality implemented within GCP?

“… Investigators should arrange to protect the confidentiality of such information by, for example, omitting information that might lead to the identification of individual subjects, limiting access to the information, anonymizing data, or other means.” (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary to Guideline 18)

Other mechanisms to protect information include, but are not limited to:

• coding or encryption of data;
• restricting access to study records and subjects’ medical files (e.g. passwords on electronic files, files secured in locked cabinets or secured storage areas);
• maintaining subjects’ names and identifying information separately from case report forms;
• establishing and following procedures to ensure subjects’ private information and trial data are protected.

Why should potential risks related to release of private information be disclosed to study subjects?
Each subject needs to consider whether risks related to release of private information are sufficiently controlled, such that he/she is still willing to participate in the investigation.
“Research relating to individuals and groups may involve the collection and storage of information that, if disclosed to third parties, could cause harm or distress.” (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary to Guideline 18)
“Prospective subjects should be informed of limits to the ability of investigators to ensure strict confidentiality and of the foreseeable adverse social consequences of breaches of confidentiality. Some jurisdictions require the reporting to appropriate agencies of, for instance, certain communicable diseases or evidence of child abuse or neglect. Drug regulatory authorities have the right to inspect clinical-trial records, and a sponsor’s clinical-compliance audit staff may require and obtain access to confidential data. These and similar limits to the ability to maintain confidentiality should be anticipated and disclosed to prospective subjects.” (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary to Guideline 18)

How should subjects be informed of the measures that will be used to protect their private information? How should potential risks related to release of private information be disclosed to study subjects?
The informed consent document should describe (1) who will have access to personal data of the research participants, including medical records and biological samples; (2) the measures taken to ensure the confidentiality and security of research participants’ personal information; and (3) the potential risks to subjects if such measures are breached (e.g. stigma, loss of reputation, potential loss of insurability, etc.).
“… During the process of obtaining informed consent the investigator should inform the prospective subjects about the precautions that will be taken to protect confidentiality.” (CIOMS, International Ethical Guidelines, Commentary to Guideline 18)
“Both the informed consent discussion and the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should include explanations of the following:
“(n) That the monitor(s), the auditor(s), the IRB/IEC, and the regulatory authority(ies) will be granted direct access to the subject’s original medical records for verification of clinical trial procedures and/or data, without violating the confidentiality of the subject, to the extent permitted by the applicable laws and regulations and that, by signing a written informed consent form, the subject or the subject’s legally acceptable representative is authorizing such access.”
“(o) That records identifying the subject will be kept confidential and, to the extent permitted by the applicable laws and/or regula-

tions, will not be made publicly available. If the results of the trial are published, the subject’s identity will remain confidential.” (ICH E6, Section 4.8)
“The sponsor should verify that each subject has consented, in writing, to direct access to his/her original medical records for trialrelated monitoring, audit, IRB/IEC review, and regulatory inspection.” (ICH E6, Section 5.15)

Implementation

IECs/IRBs review/approve the informed consent procedures and document to ensure, among other things, that there is adequate explanation regarding (1) the risks related to release of the subject's private information, (2) how the confidentiality of the subject's records will be maintained, and (3) persons who may have access to the subject's records (e.g. monitor(s), auditor(s), the IEC/IRB, and the regulatory authority(-ies)).
Investigators should (1) implement procedures to protect and restrict access to study records and private information (e.g., password protection for files, keeping study records in secured areas), (2) follow national/local laws and regulations relating to privacy and confidentiality, (3) ensure that study staff are aware of and receive appropriate training related to their responsibility and procedures to be used for protecting subjects' private information and records,
(4) ensure that study staff follow the procedures established for this purpose, and (5) ensure that the consent form and process inform study subjects about the procedures to be used to protect their private information and the circumstances under which their medical and study records may be viewed by regulators, sponsors, monitors, and/or the IEC/IRB.
Sponsors ensure that sites (1) allow regulators, IECs/IRBs, and monitors direct access to records necessary to verify compliance with national/local laws and regulations pertaining to the conduct of clinical trials, and (2) inform subjects about, and obtain their consent for, such access.

Regulatory authorities need to (1) be alert to issues of subject confidentiality, and (2) review sponsors', clinical investigators', and IECs'/ IRBs' compliance with applicable national/local laws and regulations for handling private information and informing subjects about these issues.

For more information (including Roles and Responsibilities)
For IECs/IRBs, refer to: Responsibilities (ICH E6, Section 3.1)
Elements of the Review, Protection of Research Participant Confidentiality (WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, Section 6.2.4)
For clinical investigators, refer to:
Informed Consent of Trial Subjects (ICH E6, Section 4.8) Safety Reporting (ICH E6, Section 4.11)
For sponsors, refer to:
Trial Management, Data Handling, Recordkeeping, and Independent Monitoring Committee (ICH E6, Section 5.5)
Record Access (ICH E6, Section 5.15) Monitoring (ICH E6, Section 5.18)
Clinical Trial Protocol and Protocol Amendments, Direct Access to Source Data/Documents (ICH E6, Section 6.10)
For regulatory authorities, refer to:
Confidentiality in the Survey and Evaluation Processes (Surveying and Evaluating Ethical Review Practices, a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees the Review Biomedical Research, WHO, 2002), Section 8
Safeguarding Confidentiality (Guideline 18, CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Geneva 2002)

See also:
Discussion of WHO GCP Principles GCP Principle 2: Protocol
GCP Principle 3: Risk Identification

GCP Principle 4: Benefit-Risk Assessment GCP Principle 7: Informed Consent
GCP Principle 11: Records
Definitions for: Audit (ICH E6, 1.6)
Confidentiality (ICH E6, 1.16) Direct Access (ICH E6, 1.21) Inspection (ICH E6, 1.29)
Original Medical Record (ICH E6, 1.43) Subject Identification Code (ICH E6, 1.58) Well-being (of the trial subjects) (ICH E6, 1.62)

PRINCIPLE 13: GOOD MANUFACTURING PRACTICE
Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable Good Manufacturing Practice (GMP) and should be used in accordance with the approved protocol.
"The sponsor should ensure that the investigational product(s) … is characterized as appropriate to the stage of development of the product(s), is manufactured in accordance with any applicable GMP, and is coded and labeled in a manner that protects the blinding, if applicable …" (ICH E6, Section 5.13)

Application
Principle 13 is applied through (1) appropriately characterizing the investigational product (including any active comparator(s) and placebo, if applicable), (2) adhering to applicable Good Manufacturing Practice (GMP) standards in the manufacturing, handling and storage of the investigational product, and (3) using the product according to the approved study protocol.

Questions and Answers
What is meant by "applicable" Good Manufacturing Practice" (GMP)?
"Good Manufacturing Practice (GMP) is a system for ensuring that products are consistently produced and controlled according to quality standards. … GMP covers all aspects of production, from the starting materials, premises and equipment to the training and personal hygiene of staff. Detailed, written procedures are essential for each process that could affect the quality of the finished product. There must be systems to provide documented proof that correct procedures are consistently followed at each step in the manufacturing process – every time the product is made. … WHO has established detailed guidelines for good manufacturing practice. Many countries have formulated their own requirements for GMP based on

WHO GMP." (WHO, Good Manufacturing Practice in Pharmaceutical Production)
Compliance with GMP standards is intended to:
• assure consistency between and within batches of the investigational product and thus assure the reliability of clinical trials;
• assure consistency between the investigational product and the future commercial product and therefore the relevance of the clinical trial to the efficacy and safety of the marketed product;
• protect subjects of clinical trials from poor-quality products resulting from manufacturing errors (omission of critical steps such as sterilization, contamination and cross-contamination, mix-ups, incorrect labelling, etc.), or from starting materials and components of inadequate quality; and
• document all changes in the manufacturing process.

"… [T]he principles of GMP should be applied, as appropriate, to the preparation of [investigational] products." (WHO, Good Manufacturing Practice in Pharmaceutical Production)
In accordance with national/local laws and regulations, GMP compliance may be a requirement. Where not required by national/local laws and regulations, GMP standards provide important guidance to the manufacture of quality investigational products.

What constitutes handling and storage of the investigational product(s)?
In addition to packaging, labelling, quarantine and release associated with the manufacturing process at the production site, handling of the product by the sponsor also includes shipping, return, and final disposition of the investigational products.
"Investigational products should be shipped in accordance with the orders given by the sponsor. A shipment is sent to an investigator only after the following two-step release procedure: (i) the release of the product after quality control ("technical green light"); and (ii) the

authorization to use the product, given by the sponsor ("regulatory green light"). Both releases should be recorded. The sponsor should ensure that the shipment will be received and acknowledged by the correct addressee as stated in the protocol. A detailed inventory of the shipments made by the manufacturer should be maintained, and should make particular mention of the addressee's identification. Returned investigational products should be clearly identified and stored in a dedicated area. Inventory records of returned medicinal products should be kept." (WHO, Good Manufacturing Practice in Pharmaceutical Production)
With respect to storage, "[t]he sponsor should determine, for the investigational product(s), acceptable storage temperatures, storage conditions (e.g. protection from light), storage times, reconstitution fluids and procedures, and devices for product infusion, if any. The sponsor should inform all involved parties (e.g. monitors, investigators, pharmacists, storage managers) of these determinations." (ICH E6, Section 5.13)
"The sponsor should ensure that written procedures include instructions that the investigator/institution should follow for the handling and storage of investigational product(s) for the trial and documentation thereof …" (ICH E6, Section 5.14)
At the site, the investigator is responsible for ensuring that the investigational product(s) are "… stored as specified by the sponsor … and in accordance with applicable regulatory requirements" … [and] "are used only in accordance with the approved protocol." (ICH E6, Section 4.6)

Implementation
Responsibility for implementing this principle is shared by sponsors (or contract manufacturers/ contract research organizations), investigators, and regulators.
Sponsors implement this principle directly or indirectly through contract, by developing and characterizing the investigational product.

They make the necessary notifications/submissions to the applicable regulatory authority(ies), identify GMP requirements, if any, that may apply to the manufacturing, handling and storage of the investigational product, and ensure compliance with those requirements. Sponsors manufacture the investigational product directly or have it manufactured under contract at a

manufacturing site in accordance with applicable GMP. They are responsible within GCP for the handling, storage, distribution and final disposition of the investigational product(s).
The sponsor also develops the study protocol and investigator's brochure, monitors protocol compliance, and ensures that written procedures include instructions that the investigator/institution should follow for the handling and storage of investigational products for the trial and documentation thereof.
Investigators are responsible for familiarity with the investigator's brochure and for conducting the research in compliance with the protocol, including any instructions for storing and handling investigational products. Investigators are responsible for explaining correct use (including handling and storage) of the investigational product to the study subjects. Investigators also ensure that any unused investigational products are returned to the sponsor after the trial is completed.
In accordance with national/local laws and regulations, regulators may establish GMP requirements for investigational products, review manufacturing data submitted in support of research permits or marketing applications, and/or inspect manufacturing facilities. Because investigational products may be imported, regulators should be familiar with the manufacturing requirements in the country of origin and their conformance with international GMP standards. Regulators may also inspect investigators for compliance with the study protocol, including instructions for storing and handling investigational products.

For more information (including Roles and Responsibilities) For guidelines on Good Manufacturing Practices and Inspection, refer to:
WHO, A Compendium of Guidelines and Related Materials, Volume
2: Good Manufacturing Practices and Inspections
(http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/
qualityassurance/gmp/gmpthree_inves.html)
Active Pharmaceutical Ingredients for Use in Clinical Trials (GMP for Active Pharmaceutical Ingredients, ICH Q7A, Section XIX)
For clinical investigators, refer to:
Compliance with Protocol (ICH E6, Section 4.5) Investigational Product(s) (ICH E6, Section 4.6)
For sponsors, refer to:
Manufacturing, Packaging, Labeling, and Coding Investigational Products (ICH E6, Section 5.13)
Supplying and Handling Investigational Product(s) (ICH E6, Section 5.14)
Monitoring (ICH E6, Section 5.18) Noncompliance (ICH E6, Section 5.20)
For regulatory authorities, refer to:
WHO, A Compendium of Guidelines and Related Materials, Volume 2: Good Manufacturing Practices and Inspections (http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/
qualityassurance/gmp/gmpthree_inves.html)
Active Pharmaceutical Ingredients for Use in Clinical Trials (GMP for Active Pharmaceutical Ingredients, ICH Q7A, Section XIX)
See also:
Discussion of the WHO Principles of GCP: GCP Principle 6: Protocol Compliance
Definitions for:
Comparator (Product) (ICH E6, 1.14) Compliance (in relation to trials) (ICH E6, 1.15)

Contract Research Organization (CRO) (ICH E6, 1.20) Investigational Product (ICH E6, 1.33) Monitoring (ICH E6, 1.38)

PRINCIPLE 14: QUALITY SYSTEMS

Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.

Application

Principle 14 is applied through development of procedures to control, assure, and improve the quality of data and records and the quality and effectiveness of processes and activities related to the conduct and oversight of clinical research.

Questions and Answers

What is meant by "quality" in the context of a clinical trial?

"Quality" is a measure of the ability of a product, process, or service to satisfy stated or implied needs. A high quality product readily meets those needs.

In the context of a clinical trial, quality may apply to data (e.g. data are accurate and reliable) or processes (e.g. compliance with the study protocol and GCP; ensuring informed consent; adequate data handling and record-keeping, etc.). (See WHO GCP Principles 6: Protocol Compliance; 7: Informed Consent; 11: Records)

A common way to assure data and process quality is through the development and application of standard operating procedures (SOPs) that define responsibilities, specify records to be established and maintained, and specify methods and procedures to be used in carrying out study-related activities. SOPs coupled with close personal supervision of the trial's conduct by the clinical investigator and careful monitoring by the sponsor help to ensure that processes are consistently followed and activities are consistently documented. As a result, data collected using such procedures and under such supervision should ordinarily be reliable enough for regulatory decisionmaking.

What are "quality systems" with respect to clinical trials?

"Quality systems" for clinical trials are formalized practices (e.g. monitoring programs, auditing programs, complaint handling systems) for periodically reviewing the adequacy of clinical trial activities and practices, and for revising such practices as needed so that data and process quality are maintained.

How are quality systems implemented within GCP?

Within GCP, quality systems are implemented through quality management: that is, through coordination of activities by the sponsor, by the investigator(s) and site staff, by the IECs/IRBs and by regulators to direct and control their operations with respect to quality. Quality management embraces three major components: quality control; quality assurance; and quality improvement.

What is the distinction between “quality control”, “quality assurance”, and “quality improvement”?

“Quality control” means the steps taken during the generation of a product or service to ensure product/service quality. For a clinical trial, “quality control” encompasses steps taken during the clinical trial (e.g. investigator supervision, sponsor monitoring, and any ongoing review by regulatory authorities) to ensure that the trial meets protocol and procedural requirements and is reproducible.

“Quality assurance” refers to a systematic process to determine whether the quality control system is working and effective. Most often, quality assurance in clinical trials is implemented by the sponsor through independent auditing of quality control activities and, where applicable, by regulatory authorities through inspection of quality control systems and activities. Quality assurance audits may be performed during the course of the clinical trial and/or upon trial completion.

“The purpose of a sponsor’s audit, which is independent of and separate from routine monitoring or quality control functions, should be to evaluate trial conduct and compliance with the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements.” (ICH E6, Section 5.19)

“Quality improvement” refers to a systematic process for taking the knowledge gained through quality assurance audits and activities and using this knowledge to make changes in systems and activities in order to increase the ability to fulfill quality requirements then and for the future.

What is study monitoring?

Monitoring is “[t]he act of overseeing the progress of a clinical trial, and of ensuring that it is conducted, recorded, and reported in accordance with the protocol, standard operating procedures (SOPs), GCP, and the applicable regulatory requirement(s).” (ICH E6, 1.38; see also ICH E6 Section 5.18, generally, for detailed guidance on study monitoring.)

What is the difference between monitoring, auditing, and inspecting?

Monitoring is a quality control activity conducted by the sponsor or a representative of the sponsor to ensure that the research is conducted in accordance with the study protocol, GCP, and applicable regulatory requirements and that research data are accurate, complete, and verifiable from source documents. Monitors generally compare source documents with case report forms and seek to resolve any discrepancies. Monitors also try to verify that activities related to protecting the rights and welfare of study subjects (e.g. prior approval of the IEC/IRB, obtaining legally effective informed consent from all study subjects) were appropriately carried out.

Auditing is an independent quality assurance activity used by the sponsor to evaluate the effectiveness of a monitoring program and/ or specific monitoring activities. Auditing is distinguished from monitoring by the fact that monitoring is carried out while the study is in progress (see discussion of “Quality control” above) whereas auditing can occur anytime during or after the study.

An inspection is “[t]he act by a regulatory authority(ies) of conducting an official review of documents, facilities, records, and any other resources that are deemed by the authority(ies) to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the trial, at the sponsor’s and/or contract research organization’s (CRO’s) facilities or at other establishments deemed appropriate by the regulatory authority(ies).” (ICH E6, 1.29) The purpose of such inspection is to determine

whether research was conducted in compliance with national/local laws and regulations for the conduct of research and the protection of human subjects.

Implementation

All of the parties who conduct and oversee clinical trials (sponsors, investigators, IECs/IRBs, and regulatory authorities) should adopt and implement quality systems for the processes and activities for which they are responsible.

Sponsors secure the services of monitors to ensure compliance of the clinical investigators and verify that the study was carried out according to the approved study protocol. Sponsors also audit the monitors' performance and other quality control activities and systems to ensure each system's performance.

Monitors review study records at the sites, report their findings to the sponsor, and prepare written reports that document each site visit or trial-related communication.

Investigators supervise to ensure that study staff follow established procedures for the conduct of the study, e.g. obtaining IEC/IRB approval of the study, obtaining informed consent from subjects, establishing and maintaining subjects' case histories, transcribing data from subjects' medical files to the CRFs, reporting adverse events and other unanticipated problems, etc.

IECs/IRBs develop and adopt SOPs for reviewing studies and informing the clinical investigator of any required modifications to the study protocol, and for assuring that such modifications are in place before the study proceeds. In accordance with national/local laws and regulations, IECs/IRBs may develop SOPs to allow IEC/IRB members or a third party to observe the consent process to verify that subjects are being provided the opportunity to ask questions about the study and that subjects receive a copy of the informed consent document. IECs/IRBs implement systems to assure that continuing review of the study takes place at intervals appropriate to the degree of risk, and that investigators are notified so that they may provide the necessary documentation to the IEC/IRB in advance of the deadline.

In accordance with applicable laws/regulations, regulators may inspect all parties that conduct or oversee research and verify the information submitted to the regulatory authority. Regulators may ask for sponsors' monitoring plans as a condition of allowing a study to proceed. Regulatory authorities also optimally develop SOPs and quality systems for internal regulatory activities, including policies and procedures for reviewing product applications and for the conduct of GCP inspections.

For more information (including Roles and Responsibilities)

For sponsors, refer to:

Quality Assurance and Quality Control (ICH E6, Section 5.1)

Trial Management, Data Handing, Recordkeeping, and Independent Data Monitoring Committee (ICH E6, Section 5.5)

Monitoring (ICH E6, Section 5.18) Audit (ICH E6, Section 5.19) Noncompliance (ICH E6, Section 5.20)

Monitoring Arrangements (Clinical investigation of medical devices for human subjects, Part 2: Clinical investigation plans, International Standards Organization (ISO), 14155-2, 4.34)

For monitors, refer to:

Monitoring (ICH E6, Section 5.18)

For clinical investigators, refer to:
Investigator's Qualifications and Agreements (ICH E6, Section 4.1)

For IECs/IRBs, refer to:
Composition, Functions, and Operations (ICH E6, Section 3.2) Procedures (ICH E6, Section 3.3)
WHO Surveying and Evaluating Ethical Review Practices: A complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research
For regulatory authorities, refer to: Noncompliance (ICH E6, Section 5.20)
GCP Compliance Monitoring Programs by Regulatory Authorities (Chapter 7, Good Clinical Practices: Document of the Americas, PAHO)
A Guide to Clinical Investigator Inspections (Annex 4, Good Clinical Practices: Document of the Americas, PAHO)
Optional Guideline for Good Clinical Practice Compliance and Quality Systems Auditing (European Network of GCP Auditors and other GCP Experts [ENGAGE], European Forum for Good Clinical Practice, August 1997)
See also:
Discussion of the WHO Principles of GCP GCP Principle 2: Protocol
GCP Principle 6: Protocol Compliance GCP Principle 11: Records
Definitions for: Audit (ICH E6, 1.6)
Audit certificate (ICH E6, 1.7) Audit report (ICH E6, 1.8) Audit trail (ICH E6, 1.9)
Compliance (in relation to trials) (ICH E6, 1.15) Direct Access (ICH E6, 1.21)
Monitoring (ICH E6, 1.38) Monitoring Report (ICH E6, 1.39)
Quality Assurance (QA) (ICH E6, 1.46) Quality Control (QC) (ICH E6, 1.47)
Standard Operating Procedures (SOPs) (ICH E6, 1.55)

References
Documents on the CD
1. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. Annex 3 of The Use of Essential Drugs Sixth report of the WHO Expert Committee. Geneva. World Health Organization, 1995: 97–137. http://www.who.int/medicines/en/
2. ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline 1996. http://www. ich.org/
3. Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research. TDR/PRD/ETHICS/2000.1 (2000). http://www.who.int/tdr/
4. Surveying and evaluating ethical review practices: A complementary guideline to the Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research. TDR/PRD/ETHICS/2002.1 (2002). http://www.who.int/tdr/
5. Operational Guidelines for the Establishment and Functioning of Data & Safety Monitoring Boards. UNICEF/UNDP/WHO Special Programme on Research and Training in Tropical Diseases (TDR) 2005. In press.
6. Good Clinical Practices: Document of the Americas. Working Group on good clinical practices (GCP) Chapter 7 and Annex 4. Pan American Health Organization. Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization (PANDRH).
7. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Geneva, 2002. http://www.cioms.ch/
8. World Medical Association. Declaration of Helsinki. 2004 http://www.wma. net/e/policy/pdf/17c.pdf

Other documents cited in the Handbook

1. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations – WHO Technical Report Series, No. 902 – Thirty-sixth Report (WHO; 2002; 219 pages): 5. Quality assurance – good manufacturing practices. http://www.who.int/medicines/en/
2. Handbook: Good laboratory practice: Quality practices for regulated nonclinical research and development. TDR/PRD/GLP/01.2 (2001). http://www.who.int/tdr/
3. CIOMS Working Group Report. Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines. Geneva 2005. http://www.cioms.ch/
4. CIOMS Working Group Report. Management of Safety Information from Clinical Trials. Geneva 2005. http://www.cioms.ch/
5. The Belmont Report Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April 18, 1979.
http://www.nihtraining.com/ohsrsite/guidelines/belmont.html
6. The ENGAGE Guideline for Good Clinical Practice Compliance and Quality Systems Auditing. 21.08.1997. ENGAGE European Network of GCP Auditors and other GCP Experts. (in process of revision).
7. ICH E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. 1994. http://www.ich.org/
8. ICH E2B(R): Revision of the E2B(M) ICH Guideline on Clinical Safety Data Management. Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports. Step 3 undergoing consultation. May. 2005. http://www.ich.org/
9. ICH E3: Structure and Content of Clinical Study Reports. 1995. http://www. ich.org/
10. ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 1998. http://www.ich.org/
11. ICH E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2000.
http://www.ich.org/
12. ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. 2000.
http://www.ich.org/
13. ICH M3: Maintenance of the ICH Guideline on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals. 1997. http://www.ich.org/
14. ICH S6: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. 1997.
http://www.ich.org/

15. Nuremberg Code. Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol. 2, pp. 181–182. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949. http://www.med.umich.edu/irbmed/ethics/Nuremberg/NurembergCode. html
16. United Nations International Covenant on Civil and Political Rights. 1966.
http://www.hrweb.org/legal/cpr.html

Related documents

1. ETH. Global list of national bioethics committees with contact details.
http://www.who.int/ethics/en
2. IVB. Ethical considerations arising from vaccine trials.
http://www.who.int/entity/vaccine_research/documents/en/manu774. pdf

3. RHR. Implementation of Good Clinical Practice (GCP) guidelines in RHR research activities. http://www.who.int/reproductive-health/publications/RHR_02_05/ Section_11.PDF
4. RHR Guidelines for research. http://www.who.int/reproductivehealth/hrp/ ethical_issues.en.html http://www.who.int/reproductive health/hrp/SERG_guidelines.en.html
5. RHR. Guideline for obtaining informed consent for the procurement and use of human tissues, cells and fluids in research. http://www.who.int/reproductive-health/ hrp/SERG_guidelines.en.html
6. TDR Standard operating procedures for clinical investigators. TDR/TDP/ SOP/99.1 www.who.int/tdr/publications/publications/sop.htm
7. TDR. Workbook for investigators. Section 2, 1999, 22 pages, TDR/TDP/SOP/ 99.1 and 2002 TDR/PRD/GCP/02.1b 271 pages English. http://www.who.int/tdr/publications/publications/sop.htm
8. TDR Guidelines for Ethical Clearance & TDR Ethical Clearance Checklist http://www.who.int/tdr/publications/
9. Indigenous peoples & participatory health research. http://www.who.int/ethics/indigenous_peoples/en/
10. UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS): Ethical considerations in HIV preventive vaccine research. http://www.unaids.org/publications/documents/vaccines/index.html

11. International guidelines for ethical review of epidemiological studies. CIOMS, Geneva, 1991 (revision pending). http://www.cioms.ch/
12. Additional Protocol to the Convention of Human Rights and Biomedicine concerning biomedical research. Council of Europe. European Treaty Series – 195. http://www.coe.int/T/E/Legal_Affairs/
13. Steering Committee on Bioethics (CDBI) Restricted CDBI/INF (2002) 5. Council of Europe. http://www.coe.int/T/E/Legal_Affairs/

National good clinical practice and other guidelines

Australia

Regulation of clinical trials in Australia: http://www.tga.gov.au

Canada

Good clinical practices.
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/hp_gcp_e.html

European Union

European Agency for Evaluation of Medicines (EMEA). ICH topic E6. Note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95)
http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf
European Clinical Trials Directive for GCP, 2001/20/EC, 04.2001

India

Ethical guidelines for biomedical research on human subjects. http://icmr.nic.in/ethical.pdf

Japan

Ministry of Health, Labour and Welfare. “Standards on the Implementation of Clinical Trials on Drugs (New GCO)”.
Japan’s New GCP and Other Rules on Clinical Trials, Parts 1, 2, and 3 issued by the Ministry of Health and Welfare with a copyright of 1998
South Africa
Guidelines for good practice in the conduct of clinical trials in human participants in South Africa.
http://196.36.153.56/docs/policy/trials/trials-full.html

United States of America
Good clinical practice in FDA regulated clinical trials. http://www.fda.gov/oc/gcp/default.htm

EXHIBIT D

GOOD MANUFACTURING PRACTICES
BIOLOGICS
GMP Guidelines for products under US FDA 21 CFR 1271 Part 600
*NOTE: The authority for Optimal regulation Próspera. The following Exhibit contains FDA Standards and is meant for guidance purposes in establishing c/t GMP facilities and adhering to c/tGMP best practices established by the US FDA. In no way is the US FDA considered an authority for activities occurring in Próspera. All pertinent registrations and notifications should take place with the proper regulatory authorities within Próspera.

Sec. 600.3 Definitions.
As used in this subchapter:
(a) Act means the Public Health Service Act (58 Stat. 682), approved July 1, 1944.
(b) Secretary means the Technical Secretary of Próspera and any other officer or employee of Próspera to whom the authority involved has been delegated.
(c)
(d) Center for Biologics Evaluation and Research means Próspera Authority.
(e) State means within the Próspera territory.
(f)
(g) Products includes biological products and trivalent organic arsenicals.
(h) Biological product means a virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, protein, or analogous product, or arsphenamine or derivative of arsphenamine (or any other trivalent organic arsenic compound), applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human beings.
(1) A virus is interpreted to be a product containing the minute living cause of an infectious disease and includes but is not limited to filterable viruses, bacteria, rickettsia, fungi, and protozoa.
(2) A therapeutic serum is a product obtained from blood by removing the clot or clot components and the blood cells.
(3) A toxin is a product containing a soluble substance poisonous to laboratory animals or to man in doses of 1 milliliter or less (or equivalent in weight) of the product, and having the property, following the injection of non-fatal doses into an animal, of causing to be produced therein another soluble substance which specifically neutralizes the poisonous substance and which is demonstrable in the serum of the animal thus immunized.
(4) An antitoxin is a product containing the soluble substance in serum or other body fluid of an immunized animal which specifically neutralizes the toxin against which the animal is immune.
(5) A product is analogous:
(i) To a virus if prepared from or with a virus or agent actually or potentially infectious, without regard to the degree of virulence or toxicogenicity of the specific strain used.
(ii) To a therapeutic serum, if composed of whole blood or plasma or containing some organic constituent or product other than a hormone or an amino acid, derived from whole blood, plasma, or serum.
(iii) To a toxin or antitoxin, if intended, irrespective of its source of origin, to be applicable to the prevention, treatment, or cure of disease or injuries of man through a specific immune process.

(6) A protein is any alpha amino acid polymer with a specific, defined sequence that is greater than 40 amino acids in size. When two or more amino acid chains in an amino acid polymer are associated with each other in a manner that occurs in nature, the size of the amino acid polymer for purposes of this paragraph (h)(6) will be based on the total number of amino acids in those chains, and will not be limited to the number of amino acids in a contiguous sequence.
(i) Trivalent organic arsenicals means arsphenamine and its derivatives (or any other trivalent organic arsenic compound) applicable to the prevention, treatment, or cure of diseases or injuries of man.
(j) A product is deemed applicable to the prevention, treatment, or cure of diseases or injuries of man irrespective of the mode of administration or application recommended, including use when intended through administration or application to a person as an aid in diagnosis, or in evaluating the degree of susceptibility or immunity possessed by a person, and including also any other use for purposes of diagnosis if the diagnostic substance so used is prepared from or with the aid of a biological product.
(k) Proper name, as applied to a product, means the name designated in the license for use upon each package of the product.
(l) Dating period means the period beyond which the product cannot be expected beyond reasonable doubt to yield its specific results.
(m) Expiration date means the calendar month and year, and where applicable, the day and hour, that the dating period ends.
(n) The word standards means specifications and procedures applicable to an establishment or to the manufacture or release of products, which are prescribed in this subchapter or established in the biologics license application designed to insure the continued safety, purity, and potency of such products.
(o) The word continued as applied to the safety, purity and potency of products is interpreted to apply to the dating period.
(p) The word safety means the relative freedom from harmful effect to persons affected, directly or indirectly, by a product when prudently administered, taking into consideration the character of the product in relation to the condition of the recipient at the time.
(q) The word sterility is interpreted to mean freedom from viable contaminating microorganisms, as determined by the tests conducted under § 610.12 of this chapter.
(r) Purity means relative freedom from extraneous matter in the finished product, whether or not harmful to the recipient or deleterious to the product. Purity includes but is not limited to relative freedom from residual moisture or other volatile substances and pyrogenic substances.
(s) The word potency is interpreted to mean the specific ability or capacity of the product, as indicated by appropriate laboratory tests or by adequately controlled clinical data obtained through the administration of the product in the manner intended, to effect a given result.
(t) Manufacturer means any legal person or entity engaged in the manufacture of a product subject to license under the act; "Manufacturer" also includes any legal person or entity who is an applicant for a license where the applicant assumes responsibility for compliance with the applicable product and establishment standards.
(u) Manufacture means all steps in propagation or manufacture and preparation of products and includes but is not limited to filling, testing, labeling, packaging, and storage by the manufacturer.

(v) Location includes all buildings, appurtenances, equipment and animals used, and personnel engaged by a manufacturer within a particular area designated by an address adequate for identification.
(w) Establishment has the same meaning as "facility" in section 351 of the Public Health Service Act and includes all locations.
(x) Lot means that quantity of uniform material identified by the manufacturer as having been thoroughly mixed in a single vessel.
(y) A filling refers to a group of final containers identical in all respects, which have been filled with the same product from the same bulk lot without any change that will affect the integrity of the filling assembly.
(z) Process refers to a manufacturing step that is performed on the product itself which may affect its safety, purity or potency, in contrast to such manufacturing steps which do not affect intrinsically the safety, purity or potency of the product.
(aa) Selling agent or distributor means any person engaged in the unrestricted distribution, other than by sale at retail, of products subject to license.
(bb) Container (referred to also as "final container") is the immediate unit, bottle, vial, ampule, tube, or other receptacle containing the product as distributed for sale, barter, or exchange.
(cc) Package means the immediate carton, receptacle, or wrapper, including all labeling matter therein and thereon, and the contents of the one or more enclosed containers. If no package, as defined in the preceding sentence, is used, the container shall be deemed to be the package.
(dd) Label means any written, printed, or graphic matter on the container or package or any such matter clearly visible through the immediate carton, receptacle, or wrapper.
(ee) Radioactive biological product means a biological product which is labeled with a radionuclide or intended solely to be labeled with a radionuclide.
(ff) Amendment is the submission of information to a pending license application or supplement, to revise or modify the application as originally submitted.
(gg) Supplement is a request to approve a change in an approved license application.
(hh) Distributed means the biological product has left the control of the licensed manufacturer.
(ii) Control means having responsibility for maintaining the continued safety, purity, and potency of the product and for compliance with applicable product and establishment standards, and for compliance with current good manufacturing practices.
(jj) Assess the effects of the change , as used in § 601.12 of this chapter, means to evaluate the effects of a manufacturing change on the identity, strength, quality, purity, and potency of a product as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product.
(kk) Specification , as used in § 601.12 of this chapter, means the quality standard (i.e., tests, analytical procedures, and acceptance criteria) provided in an approved application to confirm the quality of products, intermediates, raw materials, reagents, components, in-process materials, container closure systems, and other materials used in the production of a product. For the purpose of this definition, acceptance criteria means numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described.
(ll) Complete response letter means a written communication to an applicant from Próspera usually describing all of the deficiencies that the agency has identified in a biologics license application or supplement that must be satisfactorily addressed before it can be approved.
(mm) Resubmission means a submission by the biologics license applicant or supplement applicant of all materials needed to fully address all deficiencies identified in the complete response letter. A biologics license application or supplement for which Próspera issued a

complete response letter, but which was withdrawn before approval and later submitted again, is not a resubmission.

TITLE 21--FOOD AND DRUGS
CHAPTER I
SUBCHAPTER F - BIOLOGICS
PART 600 BIOLOGICAL PRODUCTS: GENERAL

Subpart B - Establishment Standards
Sec. 600.10 Personnel.
(a) [Reserved]
(b) Personnel. Personnel shall have capabilities commensurate with their assigned functions, a thorough understanding of the manufacturing operations which they perform, the necessary training and experience relating to individual products, and adequate information concerning the application of the pertinent provisions of this subchapter to their respective functions. Personnel shall include such professionally trained persons as are necessary to insure the competent performance of all manufacturing processes.
(c) Restrictions on personnel - (1) Specific duties. Persons whose presence can affect adversely the safety and purity of a product shall be excluded from the room where the manufacture of a product is in progress.
(2) Sterile operations. Personnel performing sterile operations shall wear clean or sterilized protective clothing and devices to the extent necessary to protect the product from contamination.
(3) Pathogenic viruses and spore-forming organisms. Persons working with viruses pathogenic for man or with spore-forming microorganisms, and persons engaged in the care of animals or animal quarters, shall be excluded from areas where other products are manufactured, or such persons shall change outer clothing, including shoes, or wear protective covering prior to entering such areas.
(4) Live vaccine work areas. Persons may not enter a live vaccine processing area after having worked with other infectious agents in any other laboratory during the same working day. Only persons actually concerned with propagation of the culture, production of the vaccine, and unit maintenance, shall be allowed in live vaccine processing areas when active work is in progress. Casual visitors shall be excluded from such units at all times and all others having business in such areas shall be admitted only under supervision. Street clothing, including shoes, shall be replaced or covered by suitable laboratory clothing before entering a live vaccine processing unit. Persons caring for animals used in the manufacture of live vaccines shall be excluded from other animal quarters and from contact with other animals during the same working day.

Sec. 600.11 Physical establishment, equipment, animals, and care.
(a) Work areas. All rooms and work areas where products are manufactured or stored shall be kept orderly, clean, and free of dirt, dust, vermin and objects not required for manufacturing.

Precautions shall be taken to avoid clogging and back-siphonage of drainage systems. Precautions shall be taken to exclude extraneous infectious agents from manufacturing areas. Work rooms shall be well lighted and ventilated. The ventilation system shall be arranged so as to prevent the dissemination of microorganisms from one manufacturing area to another and to avoid other conditions unfavorable to the safety of the product. Filling rooms, and other rooms where open, sterile operations are conducted, shall be adequate to meet manufacturing needs and such rooms shall be constructed and equipped to permit thorough cleaning and to keep air-borne contaminants at a minimum. If such rooms are used for other purposes, they shall be cleaned and prepared prior to use for sterile operations. Refrigerators, incubators and warm rooms shall be maintained at temperatures within applicable ranges and shall be free of extraneous material which might affect the safety of the product.

(b) Equipment. Apparatus for sterilizing equipment and the method of operation shall be such as to insure the destruction of contaminating microorganisms. The effectiveness of the sterilization procedure shall be no less than that achieved by an attained temperature of 121.5 deg.C maintained for 20 minutes by saturated steam or by an attained temperature of 170 deg.C maintained for 2 hours with dry heat. Processing and storage containers, filters, filling apparatus, and other pieces of apparatus and accessory equipment, including pipes and tubing, shall be designed and constructed to permit thorough cleaning and, where possible, inspection for cleanliness. All surfaces that come in contact with products shall be clean and free of surface solids, leachable contaminants, and other materials that will hasten the deterioration of the product or otherwise render it less suitable for the intended use. For products for which sterility is a factor, equipment shall be sterile, unless sterility of the product is assured by subsequent procedures.

(c) Laboratory and bleeding rooms. Rooms used for the processing of products, including bleeding rooms, shall be effectively fly-proofed and kept free of flies and vermin. Such rooms shall be so constructed as to insure freedom from dust, smoke and other deleterious substances and to permit thorough cleaning and disinfection. Rooms for animal injection and bleeding, and rooms for smallpox vaccine animals, shall be disinfected and be provided with the necessary water, electrical and other services.

(d) Animal quarters and stables. Animal quarters, stables and food storage areas shall be of appropriate construction, fly-proofed, adequately lighted and ventilated, and maintained in a clean, vermin-free and sanitary condition. No manure or refuse shall be stored as to permit the breeding of flies on the premises, nor shall the establishment be located in close proximity to off-property manure or refuse storage capable of engendering fly breeding.

(e) Restrictions on building and equipment use - (1) Work of a diagnostic nature. Laboratory procedures of a clinical diagnostic nature involving materials that may be contaminated, shall not be performed in space used for the manufacture of products except that manufacturing space which is used only occasionally may be used for diagnostic work provided spore-forming pathogenic microorganisms are not involved and provided the space is thoroughly cleaned and disinfected before the manufacture of products is resumed.

(2) Spore-forming organisms for supplemental sterilization procedure control test. Spore-forming organisms used as an additional control in sterilization procedures may be introduced into areas used for the manufacture of products, only for the purposes of the test and only immediately before use for such purposes: Provided, That (i) the organism is not pathogenic for man or animals and does not produce pyrogens or toxins, (ii) the culture is demonstrated to be pure, (iii) transfer of test cultures to culture media shall be limited to the sterility test area or areas

designated for work with spore-forming organisms, (iv) each culture be labeled with the name of the microorganism and the statement "Caution: microbial spores. See directions for storage, use and disposition.", and (v) the container of each culture is designed to withstand handling without breaking.
(3) Work with spore-forming microorganisms. (i) Manufacturing processes using spore-forming microorganisms conducted in a multiproduct manufacturing site must be performed under appropriate controls to prevent contamination of other products and areas within the site. Prevention of spore contamination can be achieved by using a separate dedicated building or by using process containment if manufacturing is conducted in a multiproduct manufacturing building. All product and personnel movement between the area where the spore-forming microorganisms are manufactured and other manufacturing areas must be conducted under conditions that will prevent the introduction of spores into other areas of the facility.
(ii) If process containment is employed in a multiproduct manufacturing area, procedures must be in place to demonstrate adequate removal of the spore-forming microorganism(s) from the manufacturing area for subsequent manufacture of other products. These procedures must provide for adequate removal or decontamination of the spore-forming microorganisms on and within manufacturing equipment, facilities, and ancillary room items as well as the removal of disposable or product dedicated items from the manufacturing area. Environmental monitoring specific for the spore-forming microorganism(s) must be conducted in adjacent areas during manufacturing operations and in the manufacturing area after completion of cleaning and decontamination.
(4) Live vaccine processing. Live vaccine processing must be performed under appropriate controls to prevent cross contamination of other products and other manufacturing areas within the building. Appropriate controls must include, at a minimum:
(i)(A) Using a dedicated manufacturing area that is either in a separate building, in a separate wing of a building, or in quarters at the blind end of a corridor and includes adequate space and equipment for all processing steps up to, but not including, filling into final containers; and
(B) Not conducting test procedures that potentially involve the presence of microorganisms other than the vaccine strains or the use of tissue culture cell lines other than primary cultures in space used for processing live vaccine; or
(ii) If manufacturing is conducted in a multiproduct manufacturing building or area, using procedural controls, and where necessary, process containment. Process containment is deemed to be necessary unless procedural controls are sufficient to prevent cross contamination of other products and other manufacturing areas within the building. Process containment is a system designed to mechanically isolate equipment or an area that involves manufacturing using live vaccine organisms. All product, equipment, and personnel movement between distinct live vaccine processing areas and between live vaccine processing areas and other manufacturing areas, up to, but not including, filling in final containers, must be conducted under conditions that will prevent cross contamination of other products and manufacturing areas within the building, including the introduction of live vaccine organisms into other areas. In addition, written procedures and effective processes must be in place to adequately remove or decontaminate live vaccine organisms from the manufacturing area and equipment for subsequent manufacture of other products. Written procedures must be in place for verification that processes to remove or decontaminate live vaccine organisms have been followed.
(5) Equipment and supplies - contamination. Equipment and supplies used in work on or otherwise exposed to any pathogenic or potentially pathogenic agent shall be kept separated from

equipment and supplies used in the manufacture of products to the extent necessary to prevent cross-contamination.
(f) Animals used in manufacture - (1) Care of animals used in manufacturing. Caretakers and attendants for animals used for the manufacture of products shall be sufficient in number and have adequate experience to insure adequate care. Animal quarters and cages shall be kept in sanitary condition. Animals on production shall be inspected daily to observe response to production procedures. Animals that become ill for reasons not related to production shall be isolated from other animals and shall not be used for production until recovery is complete. Competent veterinary care shall be provided as needed.
(2) Quarantine of animals - (i) General. No animal shall be used in processing unless kept under competent daily inspection and preliminary quarantine for a period of at least 7 days before use, or as otherwise provided in this subchapter. Only healthy animals free from detectable communicable diseases shall be used. Animals must remain in overt good health throughout the quarantine periods and particular care shall be taken during the quarantine periods to reject animals of the equine genus which may be infected with glanders and animals which may be infected with tuberculosis.
(ii) Quarantine of monkeys. In addition to observing the pertinent general quarantine requirements, monkeys used as a source of tissue in the manufacture of vaccine shall be maintained in quarantine for at least 6 weeks prior to use, except when otherwise provided in this part. Only monkeys that have reacted negatively to tuberculin at the start of the quarantine period and again within 2 weeks prior to use shall be used in the manufacture of vaccine. Due precaution shall be taken to prevent cross-infection from any infected or potentially infected monkeys on the premises. Monkeys to be used in the manufacture of a live vaccine shall be maintained throughout the quarantine period in cages closed on all sides with solid materials except the front which shall be screened, with no more than two monkeys housed in one cage. Cage mates shall not be interchanged.
(3) Immunization against tetanus. Horses and other animals susceptible to tetanus, that are used in the processing steps of the manufacture of biological products, shall be treated adequately to maintain immunity to tetanus.
(4) Immunization and bleeding of animals used as a source of products. Toxins or other nonviable antigens administered in the immunization of animals used in the manufacture of products shall be sterile. Viable antigens, when so used, shall be free of contaminants, as determined by appropriate tests prior to use. Injections shall not be made into horses within 6 inches of bleeding site. Horses shall not be bled for manufacturing purposes while showing persistent general reaction or local reaction near the site of bleeding. Blood shall not be used if it was drawn within 5 days of injecting the animals with viable microorganisms. Animals shall not be bled for manufacturing purposes when they have an intercurrent disease. Blood intended for use as a source of a biological product shall be collected in clean, sterile vessels. When the product is intended for use by injection, such vessels shall also be pyrogen-free.
(5) [Reserved]
(6) Reporting of certain diseases. In cases of actual or suspected infection with foot and mouth disease, glanders, tetanus, anthrax, gas gangrene, equine infectious anemia; equine encephalomyelitis, or any of the pock diseases among animals intended for use or used in the manufacture of products, the manufacturer shall immediately notify the Director, Center for Biologics Evaluation and Research or the Director, Center for Drug Evaluation and Research (see mailing addresses in § 600.2(a) or (b)).

(7) Monkeys used previously for experimental or test purposes. Monkeys that have been used previously for experimental or test purposes with live microbiological agents shall not be used as a source of kidney tissue for the manufacture of vaccine. Except as provided otherwise in this subchapter, monkeys that have been used previously for other experimental or test purposes may be used as a source of kidney tissue upon their return to a normal condition, provided all quarantine requirements have been met.
(8) Necropsy examination of monkeys. Each monkey used in the manufacture of vaccine shall be examined at necropsy under the direction of a qualified pathologist, physician, or veterinarian having experience with diseases of monkeys, for evidence of ill health, particularly for (i) evidence of tuberculosis, (ii) presence of herpes-like lesions, including eruptions or plaques on or around the lips, in the buccal cavity or on the gums, and (iii) signs of conjunctivitis. If there are any such signs or other significant gross pathological lesions, the tissue shall not be used in the manufacture of vaccine.
(g) Filling procedures. Filling procedures shall be such as will not affect adversely the safety, purity or potency of the product.
(h) Containers and closures. All final containers and closures shall be made of material that will not hasten the deterioration of the product or otherwise render it less suitable for the intended use. All final containers and closures shall be clean and free of surface solids, leachable contaminants and other materials that will hasten the deterioration of the product or otherwise render it less suitable for the intended use. After filling, sealing shall be performed in a manner that will maintain the integrity of the product during the dating period. In addition, final containers and closures for products intended for use by injection shall be sterile and free from pyrogens. Except as otherwise provided in the regulations of this subchapter, final containers for products intended for use by injection shall be colorless and sufficiently transparent to permit visual examination of the contents under normal light. As soon as possible after filling final containers shall be labeled as prescribed in § 610.60 et seq. of this chapter, except that final containers may be stored without such prescribed labeling provided they are stored in a sealed receptacle labeled both inside and outside with at least the name of the product, the lot number, and the filling identification.

Sec. 600.12 Records.
(a) Maintenance of records. Records shall be made, concurrently with the performance, of each step in the manufacture and distribution of products, in such a manner that at any time successive steps in the manufacture and distribution of any lot may be traced by an inspector. Such records shall be legible and indelible, shall identify the person immediately responsible, shall include dates of the various steps, and be as detailed as necessary for clear understanding of each step by one experienced in the manufacture of products.
(b) Records retention - (1) General. Records shall be retained for such interval beyond the expiration date as is necessary for the individual product, to permit the return of any clinical report of unfavorable reactions. The retention period shall be no less than five years after the records of manufacture have been completed or six months after the latest expiration date for the individual product, whichever represents a later date.
(2) Records of recall. Complete records shall be maintained pertaining to the recall from distribution of any product upon notification by the Director of Próspera, to recall for failure to conform with the standards prescribed in the regulations of this subchapter, because of

deterioration of the product or for any other factor by reason of which the distribution of the product would constitute a danger to health.
(3) Suspension of requirement for retention. The Director, Próspera, may authorize the suspension of the requirement to retain records of a specific manufacturing step upon a showing that such records no longer have significance for the purposes for which they were made: Provided, That a summary of such records shall be retained.
(c) Records of sterilization of equipment and supplies. Records relating to the mode of sterilization, date, duration, temperature and other conditions relating to each sterilization of equipment and supplies used in the processing of products shall be made by means of automatic recording devices or by means of a system of recording which gives equivalent assurance of the accuracy and reliability of the record. Such records shall be maintained in a manner that permits an identification of the product with the particular manufacturing process to which the sterilization relates.
(d) Animal necropsy records. A necropsy record shall be kept on each animal from which a biological product has been obtained and which dies or is sacrificed while being so used.
(e) Records in case of divided manufacturing responsibility. If two or more establishments participate in the manufacture of a product, the records of each such establishment must show plainly the degree of its responsibility. In addition, each participating manufacturer shall furnish to the manufacturer who prepares the product in final form for sale, barter or exchange, a copy of all records relating to the manufacturing operations performed by such participating manufacturer insofar as they concern the safety, purity and potency of the lots of the product involved, and the manufacturer who prepares the product in final form shall retain a complete record of all the manufacturing operations relating to the product.

Sec. 600.13 Retention samples.
Manufacturers shall retain for a period of at least 6 months after the expiration date, unless a different time period is specified in additional standards, a quantity of representative material of each lot of each product, sufficient for examination and testing for safety and potency, except Whole Blood, Cryoprecipitated AHF, Platelets, Red Blood Cells, Plasma, and Source Plasma and Allergenic Products prepared to a physician's prescription. Samples so retained shall be selected at random from either final container material, or from bulk and final containers, provided they include at least one final container as a final package, or package-equivalent of such filling of each lot of the product as intended for distribution. Such sample material shall be stored at temperatures and under conditions which will maintain the identity and integrity of the product. Samples retained as required in this section shall be in addition to samples of specific products required to be submitted to the Próspera. Exceptions may be authorized by the Director, Próspera, when the lot yields relatively few final containers and when such lots are prepared by the same method in large number and in close succession.

Sec. 600.14 Reporting of biological product deviations by licensed manufacturers.
(a) Who must report under this section? (1) You, the manufacturer who holds the biological product license and who had control over the product when the deviation occurred, must report under this section. If you arrange for another person to perform a manufacturing, holding, or distribution step, while the product is in your control, that step is performed under your control.

You must establish, maintain, and follow a procedure for receiving information from that person on all deviations, complaints, and adverse events concerning the affected product.
(2) Exceptions:
(i) Persons who manufacture only in vitro diagnostic products that are not subject to licensing under section 351 of the Public Health Service Act do not report biological product deviations for those products under this section but must report in accordance with part 803 of this chapter;
(ii) Persons who manufacture blood and blood components, including licensed manufacturers, unlicensed registered blood establishments, and transfusion services, do not report biological product deviations for those products under this section but must report under § 606.171 of this chapter;
(iii) Persons who manufacture Source Plasma or any other blood component and use that Source Plasma or any other blood component in the further manufacture of another licensed biological product must report:
(A) Under § 606.171 of this chapter, if a biological product deviation occurs during the manufacture of that Source Plasma or any other blood component; or
(B) Under this section, if a biological product deviation occurs after the manufacture of that Source Plasma or any other blood component, and during manufacture of the licensed biological product.
(b) What do I report under this section? You must report any event, and information relevant to the event, associated with the manufacturing, to include testing, processing, packing, labeling, or storage, or with the holding or distribution, of a licensed biological product, if that event meets all the following criteria:
(1) Either:
(i) Represents a deviation from current good manufacturing practice, applicable regulations, applicable standards, or established specifications that may affect the safety, purity, or potency of that product; or
(ii) Represents an unexpected or unforeseeable event that may affect the safety, purity, or potency of that product; and
(2) Occurs in your facility or another facility under contract with you; and
(3) Involves a distributed biological product.
(c) When do I report under this section? You should report a biological product deviation as soon as possible but you must report at a date not to exceed 45-calendar days from the date you, your agent, or another person who performs a manufacturing, holding, or distribution step under your control, acquire information reasonably suggesting that a reportable event has occurred.
(d) How do I report under this section: Contact Próspera.
(e) Where do I report under this section? (1) For biological products regulated by the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), email Próspera.
(f) How does this regulation affect other regulations? This part supplements and does not supersede other provisions of the regulations in this chapter. All biological product deviations, whether or not they are required to be reported under this section, should be investigated in accordance with the applicable provisions of parts 211 and 820 of this chapter.

Sec. 600.15 Temperatures during shipment.
The following products shall be maintained during shipment at the specified temperatures:
(a) Products.

Product Temperature
Cryoprecipitated AHF â??18 deg.C or colder.
Measles and Rubella Virus Vaccine Live 10 deg.C or colder.
Measles Live and Smallpox Vaccine Do.
Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live Do.
Measles and Mumps Virus Vaccine Live Do.
Measles Virus Vaccine Live Do.
Mumps Virus Vaccine Live Do.
Fresh Frozen Plasma â??18 deg.C or colder.
Liquid Plasma 1 to 10 deg.C.
Plasma â??18 deg.C or colder.
Platelet Rich Plasma Between 1 and 10 deg.C if the label indicates storage between 1 and 6 deg.C, or all reasonable methods to maintain the temperature as close as possible to a range between 20 and 24 deg.C, if the label indicates storage between 20 and 24 deg.C.
Platelets Between 1 and 10 deg.C if the label indicates storage between 1 and 6 deg.C, or all reasonable methods to maintain the temperature as close as possible to a range between 20 to 24 deg.C, if the label indicates storage between 20 and 24 deg.C.
Poliovirus Vaccine Live Oral Trivalent 0 deg.C or colder.
Poliovirus Vaccine Live Oral Type I Do.
Poliovirus Vaccine Live Oral Type II Do.
Poliovirus Vaccine Live Oral Type III Do.
Red Blood Cells (liquid product) Between 1 and 10 deg.C.
Red Blood Cells Frozen â??65 deg.C or colder.
Rubella and Mumps Virus Vaccine Live 10 deg.C or colder.
Rubella Virus Vaccine Live Do.
Smallpox Vaccine (Liquid Product) 0 deg.C or colder.
Source Plasma â??5 deg.C or colder.
Source Plasma Liquid 10 deg.C or colder.
Whole Blood Blood that is transported from the collecting facility to the processing facility shall be transported in an environment capable of continuously cooling the blood toward a temperature range of 1 to 10 deg.C, or at a temperature as close as possible to 20 to 24 deg.C for a period not to exceed 6 hours. Blood transported from the storage facility shall be placed in an appropriate environment to maintain a temperature range between 1 to 10 deg.C during shipment.
Yellow Fever Vaccine 0 deg.C or colder.
(b) Exemptions. Exemptions or modifications shall be made only upon written approval, in the form of a supplement to the biologics license application, approved by the Director, Próspera.

TITLE 21 SUBCHAPTER F - BIOLOGICS
PART 600 BIOLOGICAL PRODUCTS: GENERAL

Subpart C - Establishment Inspection
Sec. 600.20 Inspectors.

Inspections shall be made by an officer of Próspera having special knowledge of the methods used in the manufacture and control of products and designated for such purposes.

Sec. 600.21 Time of inspection.
The inspection of an establishment for which a biologics license application is pending need not be made until the establishment is in operation and is manufacturing the complete product for which a biologics license is desired.

PART 600 BIOLOGICAL PRODUCTS: GENERAL

Subpart D - Reporting of Adverse Experiences
Sec. 600.80 Post-marketing reporting of adverse experiences.
(a) Definitions. The following definitions of terms apply to this section:
Adverse experience. Any adverse event associated with the use of a biological product in humans, whether or not considered product related, including the following: An adverse event occurring in the course of the use of a biological product in professional practice; an adverse event occurring from overdose of the product whether accidental or intentional; an adverse event occurring from abuse of the product; an adverse event occurring from withdrawal of the product; and any failure of expected pharmacological action.
Blood Component. As defined in § 606.3(c) of this chapter.
Disability. A substantial disruption of a person's ability to conduct normal life functions.
Individual case safety report (ICSR). A description of an adverse experience related to an individual patient or subject.
ICSR attachments. Documents related to the adverse experience described in an ICSR, such as medical records, hospital discharge summaries, or other documentation.
Life-threatening adverse experience. Any adverse experience that places the patient, in the view of the initial reporter, at immediate risk of death from the adverse experience as it occurred, i.e., it does not include an adverse experience that, had it occurred in a more severe form, might have caused death.
Serious adverse experience. Any adverse experience occurring at any dose that results in any of the following outcomes: Death, a life-threatening adverse experience, inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, a persistent or significant disability/incapacity, or a congenital anomaly/birth defect. Important medical events that may not result in death, be life-threatening, or require hospitalization may be considered a serious adverse experience when, based upon appropriate medical judgment, they may jeopardize the patient or subject and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed in this definition. Examples of such medical events include allergic bronchospasm requiring intensive treatment in an emergency room or at home, blood dyscrasias or convulsions that do not result in inpatient hospitalization, or the development of drug dependency or drug abuse.
Unexpected adverse experience : Any adverse experience that is not listed in the current labeling for the biological product. This includes events that may be symptomatically and

pathophysiologically related to an event listed in the labeling, but differ from the event because of greater severity or specificity. For example, under this definition, hepatic necrosis would be unexpected (by virtue of greater severity) if the labeling only referred to elevated hepatic enzymes or hepatitis. Similarly, cerebral thromboembolism and cerebral vasculitis would be unexpected (by virtue of greater specificity) if the labeling only listed cerebral vascular accidents. "Unexpected," as used in this definition, refers to an adverse experience that has not been previously observed (i.e., included in the labeling) rather than from the perspective of such experience not being anticipated from the pharmacological properties of the pharmaceutical product.

(b) Review of adverse experiences. Any person having a biologics license under § 601.20 of this chapter must promptly review all adverse experience information pertaining to its product obtained or otherwise received by the applicant from any source, foreign or domestic, including information derived from commercial marketing experience, postmarketing clinical investigations, postmarketing epidemiological/surveillance studies, reports in the scientific literature, and unpublished scientific papers. Applicants are not required to resubmit to Próspera adverse product experience reports forwarded to the applicant by Próspera; applicants, however, must submit all follow up information on such reports to Próspera. Any person subject to the reporting requirements under paragraph (c) of this section must also develop written procedures for the surveillance, receipt, evaluation, and reporting of post-marketing adverse experiences to FDA.

(c) Reporting requirements. The applicant must submit to FDA post-marketing 15-day Alert reports and periodic safety reports pertaining to its biological product as described in this section. These reports must be submitted to the Agency in electronic format as described in paragraph (h)(1) of this section, except as provided in paragraph (h)(2) of this section.

(1)(i) Post-marketing 15-day "Alert reports". The applicant must report each adverse experience that is both serious and unexpected, whether foreign or domestic, as soon as possible but no later than 15 calendar days from initial receipt of the information by the applicant.

(ii) Post-marketing 15-day "Alert reports" – follow up. The applicant must promptly investigate all adverse experiences that are the subject of these post-marketing 15-day Alert reports and must submit follow up reports within 15 calendar days of receipt of new information or as requested by FDA. If additional information is not obtainable, records should be maintained of the unsuccessful steps taken to seek additional information.

(iii) Submission of reports. The requirements of paragraphs (c)(1)(i) and (c)(1)(ii) of this section, concerning the submission of post-marketing 15-day Alert reports, also apply to any person whose name appears on the label of a licensed biological product as a manufacturer, packer, distributor, shared manufacturer, joint manufacturer, or any other participant involved in divided manufacturing. To avoid unnecessary duplication in the submission to FDA of reports required by paragraphs (c)(1)(i) and (c)(1)(ii) of this section, obligations of persons other than the applicant of the final biological product may be met by submission of all reports of serious adverse experiences to the applicant of the final product. If a person elects to submit adverse experience reports to the applicant rather than to Próspera, the person must submit, by any appropriate means, each report to the applicant within 5 calendar days of initial receipt of the information by the person, and the applicant must then comply with the requirements of this section. Under this circumstance, a person who elects to submit reports to the applicant of the final product shall maintain a record of this action which must include:

(A) A copy of all adverse biological product experience reports submitted to the applicant of the final product;
(B) The date the report was received by the person;
(C) The date the report was submitted to the applicant of the final product; and -
(D) The name and address of the applicant of the final product.
(2) Periodic adverse experience reports. (i) The applicant must report each adverse experience not reported under paragraph (c)(1)(i) of this section at quarterly intervals, for 3 years from the date of issuance of the biologics license, and then at annual intervals. The applicant must submit each quarterly report within 30 days of the close of the quarter (the first quarter beginning on the date of issuance of the biologics license) and each annual report within 60 days of the anniversary date of the issuance of the biologics license. Upon written notice, Próspera may extend or reestablish the requirement that an applicant submit quarterly reports, or require that the applicant submit reports under this section at different times than those stated. Follow-up information to adverse experiences submitted in a periodic report may be submitted in the next periodic report.
(ii) Each periodic report is required to contain:
(A) Descriptive information. (1) A narrative summary and analysis of the information in the report;
(2) An analysis of the 15-day Alert reports submitted during the reporting interval (all 15-day Alert reports being appropriately referenced by the applicant's patient identification code for nonvaccine biological product reports or by the unique case identification number for vaccine reports, adverse reaction term(s), and date of submission to Próspera);
(3) A history of actions taken since the last report because of adverse experiences (for example, labeling changes or studies initiated);
(4) An index consisting of a line listing of the applicant's patient identification code for nonvaccine biological product reports or by the unique case identification number for vaccine reports and adverse reaction term(s) for ICSRs submitted under paragraph (c)(2)(ii)(B) of this section; and
(B) ICSRs for serious, expected and, nonserious adverse experiences. An ICSR for each adverse experience not reported under paragraph (c)(1)(i) of this section (all serious, expected and nonserious adverse experiences). All such ICSRs must be submitted to Próspera (either individually or in one or more batches) within the timeframe specified in paragraph (c)(2)(i) of this section. ICSRs must only be submitted to Próspera once.
(iii) Periodic reporting, except for information regarding 15-day Alert reports, does not apply to adverse experience information obtained from postmarketing studies (whether or not conducted under an investigational new drug application), from reports in the scientific literature, and from foreign marketing experience.
(d) Scientific literature. A 15-day Alert report based on information in the scientific literature must be accompanied by a copy of the published article. The 15-day Alert reporting requirements in paragraph (c)(1)(i) of this section (i.e., serious, unexpected adverse experiences) apply only to reports found in scientific and medical journals either as case reports or as the result of a formal clinical trial.
(e) Postmarketing studies. Applicants are not required to submit a 15-day Alert report under paragraph (c) of this section for an adverse experience obtained from a postmarketing clinical study (whether or not conducted under a biological investigational new drug application) unless

the applicant concludes that there is a reasonable possibility that the product caused the adverse experience.
(f) Information reported on ICSRs for nonvaccine biological products. ICSRs for nonvaccine biological products include the following information:
(1) Patient information.
(i) Patient identification code;
(ii) Patient age at the time of adverse experience, or date of birth;
(iii) Patient gender; and
(iv) Patient weight.
(2) Adverse experience.
(i) Outcome attributed to adverse experience;
(ii) Date of adverse experience;
(iii) Date of report;
(iv) Description of adverse experience (including a concise medical narrative);
(v) Adverse experience term(s);
(vi) Description of relevant tests, including dates and laboratory data; and
(vii) Other relevant patient history, including preexisting medical conditions.
(3) Suspect medical product(s).
(i) Name;
(ii) Dose, frequency, and route of administration used;
(iii) Therapy dates;
(iv) Diagnosis for use (indication);
(v) Whether the product is a combination product as defined in § 3.2(e) of this chapter;
(vi) Whether the product is a prescription or nonprescription product;
(vii) Whether adverse experience abated after product use stopped or dose reduced;
(viii) Whether adverse experience reappeared after reintroduction of the product;
(ix) Lot number;
(x) Expiration date;
(xi) National Drug Code (NDC) number, or other unique identifier; and
(xii) Concomitant medical products and therapy dates.
(4) Initial reporter information.
(i) Name, address, and telephone number;
(ii) Whether the initial reporter is a health care professional; and
(iii) Occupation, if a health care professional.
(5) Applicant information.
(i) Applicant name and contact office address;
(ii) Telephone number;
(iii) Report source, such as spontaneous, literature, or study;
(iv) Date the report was received by applicant;
(v) Application number and type;
(vi) Whether the ICSR is a 15-day "Alert report";
(vii) Whether the ICSR is an initial report or follow-up report; and
(viii) Unique case identification number, which must be the same in the initial report and any subsequent follow-up report(s).
(g) Information reported on ICSRs for vaccine products. ICSRs for vaccine products include the following information:

(1) Patient information.
(i) Patient name, address, telephone number;
(ii) Patient age at the time of vaccination, or date of birth;
(iii) Patient gender; and
(iv) Patient birth weight for children under age 5.
(2) Adverse experience.
(i) Outcome attributed to adverse experience;
(ii) Date and time of adverse experience;
(iii) Date of report;
(iv) Description of adverse experience (including a concise medical narrative);
(v) Adverse experience term(s);
(vi) Illness at the time of vaccination;
(vii) Description of relevant tests, including dates and laboratory data; and
(viii) Other relevant patient history, including preexisting medical conditions.
(3) Suspect medical product(s), including vaccines administered on the same date.
(i) Name;
(ii) Dose, frequency, and route or site of administration used;
(iii) Number of previous vaccine doses;
(iv) Vaccination date(s) and time(s);
(v) Diagnosis for use (indication);
(vi) Whether the product is a combination product (as defined in § 3.2(e) of this chapter);
(vii) Whether the adverse experience abated after product use stopped or dose reduced;
(viii) Whether the adverse experience reappeared after reintroduction of the product;
(ix) Lot number;
(x) Expiration date;
(xi) National Drug Code (NDC) number, or other unique identifier; and
(xii) Concomitant medical products and therapy dates.
(4) Vaccine(s) administered in the 4 weeks prior to the vaccination date.
(i) Name of vaccine;
(ii) Manufacturer;
(iii) Lot number;
(iv) Route or site of administration;
(v) Date given; and
(vi) Number of previous doses.
(5) Initial reporter information.
(i) Name, address, and telephone number;
(ii) Whether the initial reporter is a health care professional; and
(iii) Occupation, if a health care professional.
(6) Facility and personnel where vaccine was administered.
(i) Name of person who administered vaccine;
(ii) Name of responsible physician at facility where vaccine was administered; and
(iii) Name, address (including city, county, and state), and telephone number of facility where vaccine was administered.
(7) Applicant information.
(i) Applicant name and contact office address;
(ii) Telephone number;

(iii) Report source, such as spontaneous, literature, or study;
(iv) Date received by applicant;
(v) Application number and type;
(vi) Whether the ICSR is a 15-day "Alert report";
(vii) Whether the ICSR is an initial report or follow-up report; and
(viii) Unique case identification number, which must be the same in the initial report and any subsequent follow-up report(s).
(h) Electronic format for submissions. (1) Safety report submissions, including ICSRs, ICSR attachments, and the descriptive information in periodic reports, must be in an electronic format that Próspera can process, review, and archive. Próspera will issue guidance on how to provide the electronic submission (e.g., method of transmission, media, file formats, preparation and organization of files).
(2) Persons subject to the requirements of paragraph (c) of this section may request, in writing, a temporary waiver of the requirements in paragraph (h)(1) of this section. These waivers will be granted on a limited basis for good cause shown. Próspera will issue guidance on requesting a waiver of the requirements in paragraph (h)(1) of this section. Requests for waivers must be submitted in accordance with § 600.90.
(i) Multiple reports. An applicant should not include in reports under this section any adverse experience that occurred in clinical trials if they were previously submitted as part of the biologics license application. If a report refers to more than one biological product marketed by an applicant, the applicant should submit the report to the biologics license application for the product listed first in the report.
(j) Patient privacy. For nonvaccine biological products, an applicant should not include in reports under this section the names and addresses of individual patients; instead, the applicant should assign a unique code for identification of the patient. The applicant should include the name of the reporter from whom the information was received as part of the initial reporter information, even when the reporter is the patient. The names of patients, health care professionals, hospitals, and geographical identifiers in adverse experience reports are not releasable to the public under FDA's public information regulations in part 20 of this chapter. For vaccine adverse experience reports, these data will become part of the CDC Privacy Act System 09-20-0136, "Epidemiologic Studies and Surveillance of Disease Problems." Information identifying the person who received the vaccine or that person's legal representative will not be made available to the public, but may be available to the vaccinee or legal representative.
(k) Recordkeeping. The applicant must maintain for a period of 10 years records of all adverse experiences known to the applicant, including raw data and any correspondence relating to the adverse experiences.
(l) Revocation of biologics license. If an applicant fails to establish and maintain records and make reports required under this section with respect to a licensed biological product, FDA may revoke the biologics license for such a product in accordance with the procedures of § 601.5 of this chapter.
(m) Exemptions. Manufacturers of the following listed products are not required to submit adverse experience reports under this section:
(1) Whole blood or components of whole blood.
(2) In vitro diagnostic products, including assay systems for the detection of antibodies or antigens to retroviruses. These products are subject to the reporting requirements for devices.

(n) Disclaimer. A report or information submitted by an applicant under this section (and any release by Próspera of that report or information) does not necessarily reflect a conclusion by the applicant or Próspera that the report or information constitutes an admission that the biological product caused or contributed to an adverse effect. An applicant need not admit, and may deny, that the report or information submitted under this section constitutes an admission that the biological product caused or contributed to an adverse effect. For purposes of this provision, this paragraph also includes any person reporting under paragraph (c)(1)(iii) of this section.

600.81 Distribution reports.
(a) Reporting requirements. The applicant must submit to Próspera, information about the quantity of the product distributed under the biologics license, including the quantity distributed to distributors. The interval between distribution reports must be 6 months. Upon written notice, Próspera may require that the applicant submit distribution reports under this section at times other than every 6 months. The distribution report must consist of the bulk lot number (from which the final container was filled), the fill lot numbers for the total number of dosage units of each strength or potency distributed (e.g., fifty thousand per 10-milliliter vials), the label lot number (if different from fill lot number), labeled date of expiration, number of doses in fill lot/label lot, date of release of fill lot/label lot for distribution at that time. If any significant amount of a fill lot/label lot is returned, include this information. Disclosure of financial or pricing data is not required. As needed, Próspera may require submission of more detailed product distribution information. Upon written notice, Próspera may require that the applicant submit reports under this section at times other than those stated. Requests by an applicant to submit reports at times other than those stated should be made as a request for a waiver under § 600.90.
(b)(1) Electronic format. Except as provided for in paragraph (b)(2) of this section, the distribution reports required under paragraph (a) of this section must be submitted to Próspera in an electronic format that it can process, review, and archive.
(2) Waivers. An applicant may request, in writing, a temporary waiver of the requirements in paragraph (b)(1) of this section. These waivers will be granted on a limited basis for good cause shown. Próspera will issue guidance on requesting a waiver of the requirements in paragraph (b)(1) of this section. Requests for waivers must be submitted in accordance with § 600.90.

EXHIBIT E

Adaptations to US FDA's
PART 1271 - HUMAN CELLS, TISSUES, AND CELLULAR AND TISSUE-BASED PRODUCTS
**The guidelines set forth in US FDA's 21 CFR 1271 are utilized to ensure cGMP & tGMP quality in processing, thereby providing safe HCTPs for human use.*
Note: This regulation makes no notable therapeutic distinction between HCTPs classified by the US FDA as "351" versus "361". Exhibit E contains language regarding both the 361 & 351 designations. For ease of following the recommended GMP guidelines, 351 & 361 language remains in place; therapeutic restrictions placed by the FDA are not applicable.
Authority: Prospera ZEDE
42 U.S.C. 216, 243, 263a, 264, 271.
Source: 66 FR 5466, Jan. 19, 2001, unless otherwise noted.
Subpart A - General Provisions
§ 1271.1 What are the purpose and scope of this part?
(a) *Purpose.* The purpose of this part, in conjunction with §§ 207.9(a)(5), 210.1(c), 210.2, 807.20(d), and 820.1(a) of this chapter, is to create an electronic registration and listing system for establishments that manufacture human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/P's) and to establish donor-eligibility, current good tissue practice, and other procedures to prevent the introduction, transmission, and spread of communicable diseases by HCT/P's.
(b) *Scope.*
(1) If you are an establishment that manufactures HCT/P's that are regulated solely under the authority of section 361 of the Public Health Service Act (the PHS Act), this part requires you to register and list your HCT/P's with the Food and Drug Administration's (FDA's) Center for Biologics Evaluation and Research and to comply with the other requirements contained in this part, whether or not the HCT/P enters into interstate commerce. Those HCT/P's that are regulated solely under the authority of section 361 of the PHS Act are described in § 1271.10.
(2) If you are an establishment that manufactures HCT/P's that are regulated as drugs, devices and/or biological products under section 351 of the PHS Act and/or the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, §§ 207.9(a)(5) and 807.20(d) of this chapter require you to register and list your HCT/P's following the procedures in part 207 (if a drug and/or biological product) of this chapter or part 807 (if a device) of this chapter. Sections 210.1(c), 210.2, 211.1(b), and 820.1(a) of this chapter require you to comply with the donor-eligibility procedures in subpart C of this part and the current good tissue practice procedures in subpart D of this part, in addition to all other applicable regulations.
[66 FR 5466, Jan. 19, 2001, as amended at 69 FR 29829, May 25, 2004; 81 FR 60223, Aug. 31, 2016]
§ 1271.3 How does FDA define important terms in this part?
The following definitions apply only to this part:
(a) *Autologous use* means the implantation, transplantation, infusion, or transfer of human cells or tissue back into the individual from whom the cells or tissue were recovered.

(b) *Establishment* means a place of business under one management, at one general physical location, that engages in the manufacture of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products. “Establishment” includes:
(1) Any individual, partnership, corporation, association, or other legal entity engaged in the manufacture of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products; and
(2) Facilities that engage in contract manufacturing services for a manufacturer of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products.
(c) *Homologous use* means the repair, reconstruction, replacement, or supplementation of a recipient's cells or tissues with an HCT/P that performs the same basic function or functions in the recipient as in the donor.
(d) *Human cells, tissues, or cellular or tissue-based products (HCT/Ps)* means articles containing or consisting of human cells or tissues that are intended for implantation, transplantation, infusion, or transfer into a human recipient. Examples of HCT/Ps include, but are not limited to, bone, ligament, skin, dura mater, heart valve, cornea, hematopoietic stem/progenitor cells derived from peripheral and cord blood, manipulated autologous chondrocytes, epithelial cells on a synthetic matrix, and semen or other reproductive tissue. The following articles are not considered HCT/Ps:
(1) Vascularized human organs for transplantation;
(2) Whole blood or blood components or blood derivative products subject to listing under parts 607 and 207 of this chapter, respectively;
(3) Secreted or extracted human products, such as milk, collagen, and cell factors; except that semen is considered an HCT/P;
(4) Minimally manipulated bone marrow for homologous use and not combined with another article (except for water, crystalloids, or a sterilizing, preserving, or storage agent, if the addition of the agent does not raise new clinical safety concerns with respect to the bone marrow);
(5) Ancillary products used in the manufacture of HCT/P;
(6) Cells, tissues, and organs derived from animals other than humans; and
(7) In vitro diagnostic products as defined in § 809.3(a) of this chapter.
(8) Blood vessels recovered with an organ, as defined in 42 CFR 121.2, that are intended for use in organ transplantation and labeled “For use in organ transplantation only.”
(e) *Manufacture means,* but is not limited to, any or all steps in the recovery, processing, storage, labeling, packaging, or distribution of any human cell or tissue, and the screening or testing of the cell or tissue donor.
(f) *Minimal manipulation* means:
(1) For structural tissue, processing that does not alter the original relevant characteristics of the tissue relating to the tissue's utility for reconstruction, repair, or replacement; and
(2) For cells or nonstructural tissues, processing that does not alter the relevant biological characteristics of cells or tissues.
(g) *Transfer* means the placement of human reproductive cells or tissues into a human recipient.
(h) *Biohazard legend* appears on the label as follows and is used to mark HCT/Ps that present a known or suspected relevant communicable disease risk.



(i) *Blood component* means a product containing a part of human blood separated by physical or mechanical means.
(j) *Colloid* means:
(1) A protein or polysaccharide solution, such as albumin, dextran, or hetastarch, that can be used to increase or maintain osmotic (oncotic) pressure in the intravascular compartment; or
(2) Blood components such as plasma and platelets.
(k) *Crystalloid* means an isotonic salt and/or glucose solution used for electrolyte replacement or to increase intravascular volume, such as saline solution, Ringer's lactate solution, or 5 percent dextrose in water.
(l) *Directed reproductive donor* means a donor of reproductive cells or tissue (including semen, oocytes, and embryos to which the donor contributed the spermatozoa or oocyte) to a specific recipient, and who knows and is known by the recipient before donation. The term directed reproductive donor does not include a sexually intimate partner under § 1271.90.
(m) *Donor* means a person, living or dead, who is the source of cells or tissue for an HCT/P.
(n) *Donor medical history interview means* a documented dialog about the donor's medical history and relevant social behavior, including activities, behaviors, and descriptions considered to increase the donor's relevant communicable disease risk:
(1) With the donor, if the donor is living and able to participate in the interview, or
(2) If not, with an individual or individuals able to provide the information sought in the interview (e.g., the donor's next-of-kin, the nearest available relative, a member of the donor's household, an individual with an affinity relationship, and/or the primary treating physician).
(o) *Physical assessment of a cadaveric donor* means a limited autopsy or recent antemortem or postmortem physical examination of the donor to assess for signs of a relevant communicable disease and for signs suggestive of any risk factor for a relevant communicable disease.
(p) *Plasma dilution* means a decrease in the concentration of the donor's plasma proteins and circulating antigens or antibodies resulting from the transfusion of blood or blood components and/or infusion of fluids.

(q) *Quarantine* means the storage or identification of an HCT/P, to prevent improper release, in a physically separate area clearly identified for such use, or through use of other procedures, such as automated designation.
(r) *Relevant communicable disease agent or disease* means:
(1)
(i) For all human cells and tissues, a communicable disease or disease agent listed as follows:
(A) Human immunodeficiency virus, types 1 and 2;
(B) Hepatitis B virus;
(C) Hepatitis C virus;
(D) Human transmissible spongiform encephalopathy, including Creutzfeldt-Jakob disease; and
(E) *Treponema pallidum.*
(ii) For viable, leukocyte-rich cells and tissues, a cell-associated disease agent or disease listed as follows:
(A) Human T-lymphotropic virus, type I; and
(B) Human T-lymphotropic virus, type II.
(iii) For reproductive cells or tissues, a disease agent or disease of the genitourinary tract listed as follows:
(A) *Chlamydia trachomatis* ; and
(B) *Neisseria gonorrhea.*
(2) A disease agent or disease not listed in paragraph (r)(1) of this section:
(i) For which there may be a risk of transmission by an HCT/P, either to the recipient of the HCT/P or to those people who may handle or otherwise come in contact with it, such as medical personnel, because the disease agent or disease:
(A) Is potentially transmissible by an HCT/P and
(B) Either of the following applies:
(*1*) The disease agent or disease has sufficient incidence and/or prevalence to affect the potential donor population, or
(*2*) The disease agent or disease may have been released accidentally or intentionally in a manner that could place potential donors at risk of infection;
(ii) That could be fatal or life-threatening, could result in permanent impairment of a body function or permanent damage to body structure, or could necessitate medical or surgical intervention to preclude permanent impairment of body function or permanent damage to a body structure; and
(iii) For which appropriate screening measures have been developed and/or an appropriate screening test for donor specimens has been licensed, approved, or cleared for such use by FDA and is available.
(s) *Relevant medical records* means a collection of documents that includes a current donor medical history interview; a current report of the physical assessment of a cadaveric donor or the physical examination of a living donor; and, if available, the following:
(1) Laboratory test results (other than results of testing for relevant communicable disease agents required under this subpart);
(2) Medical records;
(3) Coroner and autopsy reports; and
(4) Records or other information received from any source pertaining to risk factors for relevant communicable disease (e.g., social behavior, clinical signs and symptoms of relevant

communicable disease, and treatments related to medical conditions suggestive of risk for relevant communicable disease).
(t) *Responsible person* means a person who is authorized to perform designated functions for which he or she is trained and qualified.
(u) *Urgent medical need* means that no comparable HCT/P is available and the recipient is likely to suffer death or serious morbidity without the HCT/P.
(v) *Act* means the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.
(w) *PHS Act* means the Public Health Service Act.
(x) *FDA* means the Food and Drug Administration.
(y) *Adverse reaction* means a noxious and unintended response to any HCT/P for which there is a reasonable possibility that the HCT/P caused the response.
(z) *Available for distribution* means that the HCT/P has been determined to meet all release criteria.
(aa) *Complaint* means any written, oral, or electronic communication about a distributed HCT/P that alleges:
(1) That an HCT/P has transmitted or may have transmitted a communicable disease to the recipient of the HCT/P; or
(2) Any other problem with an HCT/P relating to the potential for transmission of communicable disease, such as the failure to comply with current good tissue practice.
(bb) *Distribution* means any conveyance or shipment (including importation and exportation) of an HCT/P that has been determined to meet all release criteria, whether or not such conveyance or shipment is entirely intrastate. If an entity does not take physical possession of an HCT/P, the entity is not considered a distributor.
(cc) *Establish and maintain* means define, document (in writing or electronically), and implement; then follow, review, and, as needed, revise on an ongoing basis.
(dd) *HCT/P deviation* means an event:
(1) That represents a deviation from applicable regulations in this part or from applicable standards or established specifications that relate to the prevention of communicable disease transmission or HCT/P contamination; or
(2) That is an unexpected or unforeseeable event that may relate to the transmission or potential transmission of a communicable disease or may lead to HCT/P contamination.
(ee) *Importer of record* means the person, establishment, or its representative responsible for making entry of imported goods in accordance with all laws affecting such importation.
(ff) *Processing* means any activity performed on an HCT/P, other than recovery, donor screening, donor testing, storage, labeling, packaging, or distribution, such as testing for microorganisms, preparation, sterilization, steps to inactivate or remove adventitious agents, preservation for storage, and removal from storage.
(gg) *Quality audit* means a documented, independent inspection and review of an establishment's activities related to core CGTP requirements. The purpose of a quality audit is to verify, by examination and evaluation of objective evidence, the degree of compliance with those aspects of the quality program under review.
(hh) *Quality program* means an organization's comprehensive system for manufacturing and tracking HCT/Ps in accordance with this part. A quality program is designed to prevent, detect, and correct deficiencies that may lead to circumstances that increase the risk of introduction, transmission, or spread of communicable diseases.

(ii) *Recovery* means obtaining from a human donor cells or tissues that are intended for use in human implantation, transplantation, infusion, or transfer.
(jj) *Storage* means holding HCT/Ps for future processing and/or distribution.
(kk) *Validation* means confirmation by examination and provision of objective evidence that particular requirements can consistently be fulfilled. Validation of a process, or *process validation*, means establishing by objective evidence that a process consistently produces a result or HCT/P meeting its predetermined specifications.
(ll) *Verification* means confirmation by examination and provision of objective evidence that specified requirements have been fulfilled.
(mm) *Importer* means a company or individual in the United States that is the owner, consignee, or recipient, at the time of entry, of the foreign establishment's HCT/P that is imported into the United States.
(nn) *United States agent* means a person residing or maintaining a place of business in the United States whom a foreign establishment designates as its agent. This definition excludes mailboxes, answering machines or services, or other places where an individual acting as the foreign establishment's agent is not physically present.
[66 FR 5466, Jan. 19, 2001, as amended at 68 FR 3826, Jan. 27, 2004; 69 FR 29829, May 25, 2004; 69 FR 68680, Nov. 24, 2004; 81 FR 60223, Aug. 31, 2016]

§ 1271.10 Are my HCT/P's regulated solely under section 361 of the PHS Act and the regulations in this part, and if so what must I do?

(a) An HCT/P is regulated solely under section 361 of the PHS Act and the regulations in this part if it meets all of the following criteria:
(1) The HCT/P is minimally manipulated;
(2) The HCT/P is intended for homologous use only, as reflected by the labeling, advertising, or other indications of the manufacturer's objective intent;
(3) The manufacture of the HCT/P does not involve the combination of the cells or tissues with another article, except for water, crystalloids, or a sterilizing, preserving, or storage agent, provided that the addition of water, crystalloids, or the sterilizing, preserving, or storage agent does not raise new clinical safety concerns with respect to the HCT/P; and
(4) Either:
(i) The HCT/P does not have a systemic effect and is not dependent upon the metabolic activity of living cells for its primary function; or
(ii) The HCT/P has a systemic effect or is dependent upon the metabolic activity of living cells for its primary function, and:
(*a*) Is for autologous use;
(*b*) Is for allogeneic use in a first-degree or second-degree blood relative; or
(*c*) Is for reproductive use.
(b) If you are a domestic or foreign establishment that manufactures an HCT/P described in paragraph (a) of this section:
(1) You must register with FDA;
(2) You must submit to FDA a list of each HCT/P manufactured; and
(3) You must comply with the other requirements contained in this part.
[66 FR 5466, Jan. 19, 2001, as amended at 69 FR 68681, Nov. 24, 2004]

§ 1271.15 Are there any exceptions from the requirements of this part?

(a) You are not required to comply with the requirements of this part if you are an establishment that uses HCT/P's solely for nonclinical scientific or educational purposes.

(b) You are not required to comply with the requirements of this part if you are an establishment that removes HCT/P's from an individual and implants such HCT/P's into the same individual during the same surgical procedure.
(c) You are not required to comply with the requirements of this part if you are a carrier who accepts, receives, carries, or delivers HCT/P's in the usual course of business as a carrier.
(d) You are not required to comply with the requirements of this part if you are an establishment that does not recover, screen, test, process, label, package, or distribute, but only receives or stores HCT/P's solely for implantation, transplantation, infusion, or transfer within your facility.
(e) You are not required to comply with the requirements of this part if you are an establishment that only recovers reproductive cells or tissue and immediately transfers them into a sexually intimate partner of the cell or tissue donor.
(f) You are not required to register or list your HCT/P's independently, but you must comply with all other applicable requirements in this part, if you are an individual under contract, agreement, or other arrangement with a registered establishment and engaged solely in recovering cells or tissues and sending the recovered cells or tissues to the registered establishment.

§ 1271.20 If my HCT/P's do not meet the criteria in § 1271.10, and I do not qualify for any of the exceptions in § 1271.15, what regulations apply?

If you are an establishment that manufactures an HCT/P that does not meet the criteria set out in § 1271.10(a), and you do not qualify for any of the exceptions in § 1271.15, your HCT/P will be regulated as a drug, device, and/or biological product under the act and/or section 351 of the PHS Act, and applicable regulations in title 21, chapter I. Applicable regulations include, but are not limited to, §§ 207.9(a)(5), 210.1(c), 210.2, 211.1(b), 807.20(d), and 820.1(a) of this chapter, which require you to follow the procedures in subparts C and D of this part.
[66 FR 5466, Jan. 19, 2001, as amended at 81 FR 60223, Aug. 31, 2016]

Subpart B - Procedures for Registration and Listing

§ 1271.21 When do I register, submit an HCT/P list, and submit updates?

(a) You must register and submit a list of every HCT/P that your establishment manufactures within 5 days after beginning operations or within 30 days of the effective date of this regulation, whichever is later.
(b) You must update your establishment registration annually in December, except as required by § 1271.26. You may accomplish your annual registration in conjunction with updating your HCT/P list under paragraph (c) of this section.
(c)
(i) If no change described in § 1271.25(c) has occurred since you previously submitted an HCT/P list, you are not required to update your listing.
(ii) If a change described in § 1271.25(c) has occurred, you must update your HCT/P listing with the new information:
(*a*) At the time of the change, or
(*b*) Each June or December, whichever month occurs first after the change.
[69 FR 68681, Nov. 24, 2004]

§ 1271.22 How do I register and submit an HCT/P list?

(a) You must use the electronic registration and listing system at *http://www.fda.gov/cber/tissue/tisreg.htm* in accordance with § 1271.25 for:
(1) Establishment registration,
(2) HCT/P listings, and
(3) Updates of registration and HCT/P listing.

(b) FDA will periodically issue guidance on recommended procedures for providing registration and listing information in electronic format (for example, method of transmission, media, file formats, preparation, and organization of files).
(c) You must provide the information under paragraph (a) of this section in accordance with part 11 of this chapter, except for the requirements in § 11.10(b), (c), and (e) and the corresponding requirements in § 11.30.
[81 FR 60223, Aug. 31, 2016]

§ 1271.23 How is a waiver from the electronic format requirements requested?

(a) You may request a waiver from the requirement in § 1271.22 that information must be provided to FDA in electronic format. Submission of a request for waiver does not excuse timely compliance with the registration and listing requirements. FDA will grant a waiver request if FDA determines that the use of electronic means for submission of registration and listing information is not reasonable for the registrant making the waiver request.
(b) Waiver requests under this section must be submitted in writing and must include the specific reasons why electronic submission is not reasonable for the registrant and a U.S. telephone number and mailing address where FDA can contact the registrant. Waiver requests may be sent to the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Document Control Center (see addresses in § 600.2 of this chapter).
(c) If FDA grants the waiver request, FDA may limit its duration and will specify terms of the waiver and provide information on how to submit establishment registration, listings, other information, and updates, as applicable.
[81 FR 60224, Aug. 31, 2016]

§ 1271.25 What information is required for establishment registration and HCT/P listing?

(a) Your establishment registration must include:
(1) The legal name(s) of the establishment;
(2) Each physical location, including the street address, telephone number, email address, and the postal service ZIP code of the establishment;
(3) The name, address, telephone number, email address, and title of the reporting official;
(4) A dated signature by the reporting official affirming that all information contained in the establishment registration and HCT/P listing form is true and accurate, to the best of his or her knowledge.
(5) Each foreign establishment must also submit the name, address, telephone number, and email address of each importer that is known to the establishment, and the name of each person who imports or offers for import such HCT/P to the United States for purposes of importation; and
(6) Each foreign establishment must also submit the name, address, telephone number, and email address of its United States agent.
(i) The United States agent must reside or maintain a place of business in the United States.
(ii) Upon request from FDA, the United States agent must assist FDA in communications with the foreign establishment, respond to questions concerning the foreign establishment's products that are imported or offered for import into the United States, and assist FDA in scheduling inspections of the foreign establishment. If the Agency is unable to contact the foreign establishment directly or expeditiously, FDA may provide information or documents to the United States agent, and such an action is equivalent to providing the same information or documents to the foreign establishment.

(iii) The foreign establishment or the United States agent must report changes in the United States agent's name, address, telephone number, or email address to FDA within 30 calendar days of the change.
(b) Your HCT/P listing must include all HCT/P's (including the established name and the proprietary name) that you recover, process, store, label, package, distribute, or for which you perform donor screening or testing. You must also state whether each HCT/P meets the criteria set out in § 1271.10.
(c) Your HCT/P listing update must include:
(1) A list of each HCT/P that you have begun recovering, processing, storing, labeling, packaging, distributing, or for which you have begun donor screening or testing, that has not been included in any list previously submitted. You must provide all of the information required by § 1271.25(b) for each new HCT/P.
(2) A list of each HCT/P formerly listed in accordance with § 1271.21(a) for which you have discontinued recovery, processing, storage, labeling, packaging, distribution, or donor screening or testing, including for each HCT/P so listed, the identity by established name and proprietary name, and the date of discontinuance. We request but do not require that you include the reason for discontinuance with this information.
(3) A list of each HCT/P for which a notice of discontinuance was submitted under paragraph (c)(2) of this section and for which you have resumed recovery, processing, storage, labeling, packaging, distribution, or donor screening or testing, including the identity by established name and proprietary name, the date of resumption, and any other information required by § 1271.25(b) not previously submitted.
(4) Any material change in any information previously submitted. Material changes include any change in registration and listing information, submitted, such as whether the HCT/P meets the criteria set out in § 1271.10.
(d) If your HCT/P is described under § 1271.20 and is regulated under a BLA, you must submit the information required under part 207 of this chapter using the procedures under subpart E of part 207.
[66 FR 5466, Jan. 19, 2001, as amended at 81 FR 60224, Aug. 31, 2016]

§ 1271.26 When must I amend my establishment registration?

If the ownership or location of your establishment changes, or if there is a change in the United States agent's name, address, telephone number, or email address, you must submit an amendment to registration within 30 calendar days of the change.
[81 FR 60224, Aug. 31, 2017]

§ 1271.27 Will FDA assign me a registration number?

(a) FDA will assign each location a permanent registration number.
(b) FDA acceptance of an establishment registration and HCT/P listing form does not constitute a determination that an establishment is in compliance with applicable rules and regulations or that the HCT/P is licensed or approved by FDA.

§ 1271.37 Will establishment registrations and HCT/P listings be available for inspection, and how do I request information on registrations and listings?

(a) Any registration on Form FDA 3356 filed in paper or electronic format by each establishment will be available for public inspection through the Center for Biologics Evaluation and Research Human Cell and Tissue Establishment Registration—Public Query Web site by using the CBER electronic Web-based application or by going in person to the Food and Drug Administration, Division of Dockets Management Public Reading Room (see address in § 20.120(a) of this

chapter). The following information submitted under the HCT/P requirements is illustrative of the type of information that will be available for public disclosure when it is compiled:
(1) A list of all HCT/P's;
(2) A list of all HCT/P's manufactured by each establishment;
(3) A list of all HCT/P's discontinued; and
(4) All data or information that has already become a matter of public record.
(b) You should direct your other requests for information regarding HCT/P establishment registrations and HCT/P listings to the Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Office of Communication, Outreach and Development, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3103, Silver Spring, MD 20993–0002.
[80 FR 18094, Apr. 3, 2015]

Subpart C - Donor Eligibility

Source: 69 FR 29830, May 25, 2004, unless otherwise noted.

§ 1271.45 What requirements does this subpart contain?

(a) *General.* This subpart sets out requirements for determining donor eligibility, including donor screening and testing. The requirements contained in this subpart are a component of current good tissue practice (CGTP) requirements. Other CGTP requirements are set out in subpart D of this part.
(b) *Donor-eligibility determination required.* A donor-eligibility determination, based on donor screening and testing for relevant communicable disease agents and diseases, is required for all donors of cells or tissue used in HCT/Ps, except as provided under § 1271.90. In the case of an embryo or of cells derived from an embryo, a donor-eligibility determination is required for both the oocyte donor and the semen donor.
(c) *Prohibition on use.* An HCT/P must not be implanted, transplanted, infused, or transferred until the donor has been determined to be eligible, except as provided under §§ 1271.60(d), 1271.65(b), and 1271.90 of this subpart.
(d) *Applicability of requirements.* If you are an establishment that performs any function described in this subpart, you must comply with the requirements contained in this subpart that are applicable to that function.
[69 FR 29830, May 25, 2004, as amended at 69 FR 68681, Nov. 24, 2004]

§ 1271.47 What procedures must I establish and maintain?

(a) *General.* You must establish and maintain procedures for all steps that you perform in testing, screening, determining donor eligibility, and complying with all other requirements of this subpart. Establish and maintain means define, document (in writing or electronically), and implement; then follow, review, and as needed, revise on an ongoing basis. You must design these procedures to ensure compliance with the requirements of this subpart.
(b) *Review and approval.* Before implementation, a responsible person must review and approve all procedures.
(c) *Availability.* Procedures must be readily available to the personnel in the area where the operations to which they relate are performed, or in a nearby area if such availability is impractical.
(d) *Departures from procedures.* You must record and justify any departure from a procedure relevant to preventing risks of communicable disease transmission at the time of its occurrence. You must not make available for distribution any HCT/P from a donor whose eligibility is determined under such a departure unless a responsible person has determined that the departure does not increase the risks of communicable disease transmission through the use of the HCT/P.

(e) *Standard procedures.* You may adopt current standard procedures, such as those in a technical manual prepared by another organization, provided that you have verified that the procedures are consistent with and at least as stringent as the requirements of this part and appropriate for your operations.

§ 1271.50 How do I determine whether a donor is eligible?

(a) *Determination based on screening and testing.* If you are the establishment responsible for making the donor-eligibility determination, you must determine whether a donor is eligible based upon the results of donor screening in accordance with § 1271.75 and donor testing in accordance with §§ 1271.80 and 1271.85. A responsible person, as defined in § 1271.3(t), must determine and document the eligibility of a cell or tissue donor.

(b) *Eligible donor.* A donor is eligible under these provisions only if:

(1) Donor screening in accordance with § 1271.75 indicates that the donor:

(i) Is free from risk factors for, and clinical evidence of, infection due to relevant communicable disease agents and diseases; and

(ii) Is free from communicable disease risks associated with xenotransplantation; and

(2) The results of donor testing for relevant communicable disease agents in accordance with §§ 1271.80 and 1271.85 are negative or nonreactive, except as provided in § 1271.80(d)(1).

§ 1271.55 What records must accompany an HCT/P after the donor-eligibility determination is complete; and what records must I retain?

(a) *Accompanying records.* Once a donor-eligibility determination has been made, the following must accompany the HCT/P at all times:

(1) A distinct identification code affixed to the HCT/P container, e.g., alphanumeric, that relates the HCT/P to the donor and to all records pertaining to the HCT/P and, except in the case of autologous donations, directed reproductive donations, or donations made by first-degree or second-degree blood relatives, does not include an individual's name, social security number, or medical record number;

(2) A statement whether, based on the results of screening and testing, the donor has been determined to be eligible or ineligible; and

(3) A summary of the records used to make the donor-eligibility determination.

(b) *Summary of records.* The summary of records required by paragraph (a)(3) of this section must contain the following information:

(1) A statement that the communicable disease testing was performed by a laboratory:

(i) Certified to perform such testing on human specimens under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (42 U.S.C. 263a) and 42 CFR part 493; or

(ii) That has met equivalent requirements as determined by the Centers for Medicare and Medicaid Services in accordance with those provisions;

(2) A listing and interpretation of the results of all communicable disease tests performed;

(3) The name and address of the establishment that made the donor-eligibility determination; and

(4) In the case of an HCT/P from a donor who is ineligible based on screening and released under paragraph (b) of § 1271.65, a statement noting the reason(s) for the determination of ineligibility.

(c) *Deletion of personal information.* The accompanying records required by this section must not contain the donor's name or other personal information that might identify the donor.

(d) *Record retention requirements.*

(1) You must maintain documentation of:

(i) Results and interpretation of all testing for relevant communicable disease agents in compliance with §§ 1271.80 and 1271.85, as well as the name and address of the testing laboratory or laboratories;
(ii) Results and interpretation of all donor screening for communicable diseases in compliance with § 1271.75; and
(iii) The donor-eligibility determination, including the name of the responsible person who made the determination and the date of the determination.
(2) All records must be accurate, indelible, and legible. Information on the identity and relevant medical records of the donor, as defined in § 1271.3(s), must be in English or, if in another language, must be retained and translated to English and accompanied by a statement of authenticity by the translator that specifically identifies the translated document.
(3) You must retain required records and make them available for authorized inspection by or upon request from FDA. Records that can be readily retrieved from another location by electronic means are considered "retained."
(4) You must retain the records pertaining to a particular HCT/P at least 10 years after the date of its administration, or if the date of administration is not known, then at least 10 years after the date of the HCT/P's distribution, disposition, or expiration, whichever is latest.
[69 FR 29830, May 25, 2004, as amended at 70 FR 29952, May 25, 2005]

§ 1271.60 What quarantine and other requirements apply before the donor-eligibility determination is complete?

(a) *Quarantine.* You must keep an HCT/P in quarantine, as defined in § 1271.3(q), until completion of the donor-eligibility determination required by § 1271.50. You must quarantine semen from anonymous donors until the retesting required under § 1271.85(d) is complete.
(b) *Identification of HCT/Ps in quarantine.* You must clearly identify as quarantined an HCT/P that is in quarantine pending completion of a donor-eligibility determination. The quarantined HCT/P must be easily distinguishable from HCT/Ps that are available for release and distribution.
(c) *Shipping of HCT/Ps in quarantine.* If you ship an HCT/P before completion of the donor-eligibility determination, you must keep it in quarantine during shipment. The HCT/P must be accompanied by records:
(1) Identifying the donor (e.g., by a distinct identification code affixed to the HCT/P container);
(2) Stating that the donor-eligibility determination has not been completed; and
(3) Stating that the product must not be implanted, transplanted, infused, or transferred until completion of the donor-eligibility determination, except under the terms of paragraph (d) of this section.
(d) *Use in cases of urgent medical need.*
(1) This subpart C does not prohibit the implantation, transplantation, infusion, or transfer of an HCT/P from a donor for whom the donor-eligibility determination is not complete if there is a documented urgent medical need for the HCT/P, as defined in § 1271.3(u).
(2) If you make an HCT/P available for use under the provisions of paragraph (d)(1) of this section, you must prominently label it "NOT EVALUATED FOR INFECTIOUS SUBSTANCES," and " WARNING: Advise patient of communicable disease risks." The following information must accompany the HCT/P:
(i) The results of any donor screening required under § 1271.75 that has been completed;
(ii) The results of any testing required under § 1271.80 or 1271.85 that has been completed; and

(iii) A list of any screening or testing required under § 1271.75, 1271.80 or 1271.85 that has not yet been completed.
(3) If you are the establishment that manufactured an HCT/P used under the provisions of paragraph (d)(1) of this section, you must document that you notified the physician using the HCT/P that the testing and screening were not complete.
(4) In the case of an HCT/P used for an urgent medical need under the provisions of paragraph (d)(1) of this section, you must complete the donor-eligibility determination during or after the use of the HCT/P, and you must inform the physician of the results of the determination.

§ 1271.65 How do I store an HCT/P from a donor determined to be ineligible, and what uses of the HCT/P are not prohibited?

(a) *Storage.* If you are the establishment that stores the HCT/P, you must store or identify HCT/Ps from donors who have been determined to be ineligible in a physically separate area clearly identified for such use, or follow other procedures, such as automated designation, that are adequate to prevent improper release until destruction or other disposition of the HCT/P in accordance with paragraph (b) or (c) of this section.
(b) *Limited uses of HCT/P from ineligible donor.*
(1) An HCT/P from a donor who has been determined to be ineligible, based on the results of required testing and/or screening, is not prohibited by subpart C of this part from use for implantation, transplantation, infusion, or transfer under the following circumstances:
(i) The HCT/P is for allogeneic use in a first-degree or second-degree blood relative;
(ii) The HCT/P consists of reproductive cells or tissue from a directed reproductive donor, as defined in § 1271.3(l); or
(iii) There is a documented urgent medical need as defined in § 1271.3(u).
(2) You must prominently label an HCT/P made available for use under the provisions of paragraph (b)(1) of this section with the Biohazard legend shown in § 1271.3(h) with the statement "WARNING: Advise patient of communicable disease risks," and, in the case of reactive test results, "WARNING: Reactive test results for (name of disease agent or disease)." The HCT/P must be accompanied by the records required under § 1271.55.
(3) If you are the establishment that manufactured an HCT/P used under the provisions of paragraph (b)(1) of this section, you must document that you notified the physician using the HCT/P of the results of testing and screening.
(c) *Nonclinical use.* You may make available for nonclinical purposes an HCT/P from a donor who has been determined to be ineligible, based on the results of required testing and/or screening, provided that it is labeled:
(1) "For Nonclinical Use Only" and
(2) With the Biohazard legend shown in § 1271.3(h).

§ 1271.75 How do I screen a donor?

(a) *All donors.* Except as provided under § 1271.90, if you are the establishment that performs donor screening, you must screen a donor of cells or tissue by reviewing the donor's relevant medical records for:
(1) Risk factors for, and clinical evidence of, relevant communicable disease agents and diseases, including:
(i) Human immunodeficiency virus;
(ii) Hepatitis B virus;
(iii) Hepatitis C virus;
(iv) Human transmissible spongiform encephalopathy, including Creutzfeldt-Jakob disease;

(v) *Treponema pallidum* ; and
(2) Communicable disease risks associated with xenotransplantation.
(b) *Donors of viable, leukocyte-rich cells or tissue.* In addition to the relevant communicable disease agents and diseases for which screening is required under paragraph (a) of this section, and except as provided under § 1271.90, you must screen the donor of viable, leukocyte-rich cells or tissue by reviewing the donor's relevant medical records for risk factors for and clinical evidence of relevant cell-associated communicable disease agents and diseases, including Human T-lymphotropic virus.
(c) *Donors of reproductive cells or tissue.* In addition to the relevant communicable disease agents and diseases for which screening is required under paragraphs (a) and (b) of this section, as applicable, and except as provided under § 1271.90, you must screen the donor of reproductive cells or tissue by reviewing the donor's relevant medical records for risk factors for and clinical evidence of infection due to relevant communicable diseases of the genitourinary tract. Such screening must include screening for the communicable disease agents listed in paragraphs (c)(1) and (c)(2) of this section. However, if the reproductive cells or tissues are recovered by a method that ensures freedom from contamination of the cells or tissue by infectious disease organisms that may be present in the genitourinary tract, then screening for the communicable disease agents listed in paragraphs (c)(1) and (c)(2) of this section is not required. Communicable disease agents of the genitourinary tract for which you must screen include:
(1) *Chlamydia trachomatis* ; and
(2) *Neisseria gonorrhea.*
(d) *Ineligible donors.* You must determine ineligible a donor who is identified as having either of the following:
(1) A risk factor for or clinical evidence of any of the relevant communicable disease agents or diseases for which screening is required under paragraphs (a)(1), (b), or (c) of this section; or
(2) Any communicable disease risk associated with xenotransplantation.
(e) *Abbreviated procedure for repeat donors.* If you have performed a complete donor screening procedure on a living donor within the previous 6 months, you may use an abbreviated donor screening procedure on repeat donations. The abbreviated procedure must determine and document any changes in the donor's medical history since the previous donation that would make the donor ineligible, including relevant social behavior.
[66 FR 5466, Jan. 19, 2001, as amended at 71 FR 14798, Mar. 24, 2006]

§ 1271.80 What are the general requirements for donor testing?

(a) *Testing for relevant communicable diseases is required.* To adequately and appropriately reduce the risk of transmission of relevant communicable diseases, and except as provided under § 1271.90, if you are the establishment that performs donor testing, you must test a donor specimen for evidence of infection due to communicable disease agents in accordance with paragraph (c) of this section. You must test for those communicable disease agents specified in § 1271.85. In the case of a donor 1 month of age or younger, you must test a specimen from the birth mother instead of a specimen from the donor.
(b) *Timing of specimen collection.* You must collect the donor specimen for testing at the time of recovery of cells or tissue from the donor; or up to 7 days before or after recovery, except:
(1) For donors of peripheral blood stem/progenitor cells, bone marrow (if not excepted under § 1271.3(d)(4)), or oocytes, you may collect the donor specimen for testing up to 30 days before recovery; or

(2) In the case of a repeat semen donor from whom a specimen has already been collected and tested, and for whom retesting is required under § 1271.85(d), you are not required to collect a donor specimen at the time of each donation.
(c) *Tests.* You must test using appropriate FDA-licensed, approved, or cleared donor screening tests, in accordance with the manufacturer's instructions, to adequately and appropriately reduce the risk of transmission of relevant communicable disease agents or diseases; however, until such time as appropriate FDA-licensed, approved, or cleared donor screening tests for *Chlamydia trachomatis* and for *Neisseria gonorrhea* are available, you must use FDA-licensed, approved, or cleared tests labeled for the detection of those organisms in an asymptomatic, low-prevalence population. You must use a test specifically labeled for cadaveric specimens instead of a more generally labeled test when applicable and when available. Required testing under this section must be performed by a laboratory that either is certified to perform such testing on human specimens under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (42 U.S.C. 263a) and 42 CFR part 493, or has met equivalent requirements as determined by the Centers for Medicare and Medicaid Services.
(d) *Ineligible donors.* You must determine the following donors to be ineligible:
(1) A donor whose specimen tests reactive on a screening test for a communicable disease agent in accordance with § 1271.85, except for a donor whose specimen tests reactive on a non-treponemal screening test for syphilis and negative on a specific treponemal confirmatory test;
(2)
(i) A donor in whom plasma dilution sufficient to affect the results of communicable disease testing is suspected, unless:
(A) You test a specimen taken from the donor before transfusion or infusion and up to 7 days before recovery of cells or tissue; or
(B) You use an appropriate algorithm designed to evaluate volumes administered in the 48 hours before specimen collection, and the algorithm shows that plasma dilution sufficient to affect the results of communicable disease testing has not occurred.
(ii) Clinical situations in which you must suspect plasma dilution sufficient to affect the results of communicable disease testing include but are not limited to the following:
(A) Blood loss is known or suspected in a donor over 12 years of age, and the donor has received a transfusion or infusion of any of the following, alone or in combination:
(*1*) More than 2,000 milliliters (mL) of blood (e.g., whole blood, red blood cells) or colloids within 48 hours before death or specimen collection, whichever occurred earlier, or
(*2*) More than 2,000 mL of crystalloids within 1 hour before death or specimen collection, whichever occurred earlier.
(B) Regardless of the presence or absence of blood loss, the donor is 12 years of age or younger and has received a transfusion or infusion of any amount of any of the following, alone or in combination:
(*1*) Blood (e.g., whole blood, red blood cells) or colloids within 48 hours before death or specimen collection, whichever occurred earlier, or
(*2*) Crystalloids within 1 hour before death or specimen collection, whichever occurred earlier.
[69 FR 29830, May 25, 2004, as amended at 70 FR 29952, May 25, 2005]

§ 1271.85 What donor testing is required for different types of cells and tissues?

(a) *All donors.* To adequately and appropriately reduce the risk of transmission of relevant communicable diseases, and except as provided under § 1271.90, you must test a specimen from

the donor of cells or tissue, whether viable or nonviable, for evidence of infection due to relevant communicable disease agents, including:
(1) Human immunodeficiency virus, type 1;
(2) Human immunodeficiency virus, type 2;
(3) Hepatitis B virus;
(4) Hepatitis C virus; and
(5) *Treponema pallidum.*
(b) *Donors of viable, leukocyte-rich cells or tissue.* In addition to the relevant communicable disease agents for which testing is required under paragraph (a) of this section, and except as provided under § 1271.90,
(1) You must test a specimen from the donor of viable, leukocyte-rich cells or tissue to adequately and appropriately reduce the risk of transmission of relevant cell-associated communicable diseases, including:
(i) Human T-lymphotropic virus, type I; and
(ii) Human T-lymphotropic virus, type II.
(2) You must test a specimen from the donor of viable, leukocyte-rich cells or tissue for evidence of infection due to cytomegalovirus (CMV), to adequately and appropriately reduce the risk of transmission. You must establish and maintain a standard operating procedure governing the release of an HCT/P from a donor whose specimen tests reactive for CMV.
(c) *Donors of reproductive cells or tissue.* In addition to the communicable disease agents for which testing is required under paragraphs (a) and (b) of this section, as applicable, and except as provided under § 1271.90, you must test a specimen from the donor of reproductive cells or tissue to adequately and appropriately reduce the risk of transmission of relevant communicable disease agents of the genitourinary tract. Such testing must include testing for the communicable disease agents listed in paragraphs (c)(1) and (c)(2) of this section. However, if the reproductive cells or tissues are recovered by a method that ensures freedom from contamination of the cells or tissue by infectious disease organisms that may be present in the genitourinary tract, then testing for the communicable disease agents listed in paragraphs (c)(1) and (c)(2) of this section is not required. Communicable disease agents of the genitourinary tract for which you must test include:
(1) *Chlamydia trachomatis* ; and
(2) *Neisseria gonorrhea.*
(d) *Retesting anonymous semen donors.* Except as provided under § 1271.90 and except for directed reproductive donors as defined in § 1271.3(l), at least 6 months after the date of donation of semen from anonymous donors, you must collect a new specimen from the donor and test it for evidence of infection due to the communicable disease agents for which testing is required under paragraphs (a), (b), and (c) of this section.
(e) *Dura mater.* For donors of dura mater, you must perform an adequate assessment designed to detect evidence of transmissible spongiform encephalopathy.

§ 1271.90 Are there other exceptions and what labeling requirements apply?

(a) *Donor-eligibility determination not required.* You are not required to make a donor-eligibility determination under § 1271.50 or to perform donor screening or testing under §§ 1271.75, 1271.80 and 1271.85 for:
(1) Cells and tissues for autologous use; or
(2) Reproductive cells or tissue donated by a sexually intimate partner of the recipient for reproductive use; or

(3) Cryopreserved cells or tissue for reproductive use, other than embryos, originally excepted under paragraphs (a)(1) or (a)(2) of this section at the time of donation, that are subsequently intended for directed donation, provided that:
(i) Additional donations are unavailable, for example, due to the infertility or health of a donor of the cryopreserved reproductive cells or tissue; and
(ii) Appropriate measures are taken to screen and test the donor(s) before transfer to the recipient.
(4) A cryopreserved embryo, originally excepted under paragraph (a)(2) of this section at the time of recovery or cryopreservation, that is subsequently intended for directed or anonymous donation. When possible, appropriate measures should be taken to screen and test the semen and oocyte donors before transfer of the embryo to the recipient.
(b) *Exceptions for reproductive use.* An embryo originally intended for reproductive use for a specific individual or couple that is subsequently intended for directed or anonymous donation for reproductive use is excepted from the prohibition on use under § 1271.45(c) even when the applicable donor eligibility requirements under subpart C of this part are not met. Nothing in this paragraph creates an exception for deficiencies that occurred in making the donor eligibility determination for either the oocyte donor or the semen donor as required under § 1271.45(b), or for deficiencies in performing donor screening or testing, as required under §§ 1271.75, 1271.80, and 1271.85.
(c) *Required labeling.* As applicable, you must prominently label an HCT/P described in paragraphs (a) and (b) of this section as follows:
(1) "FOR AUTOLOGOUS USE ONLY," if it is stored for autologous use.
(2) "NOT EVALUATED FOR INFECTIOUS SUBSTANCES," unless you have performed all otherwise applicable screening and testing under §§ 1271.75, 1271.80, and 1271.85. This paragraph does not apply to reproductive cells or tissue labeled in accordance with paragraph (c)(6) of this section.
(3) Unless the HCT/P is for autologous use only, "WARNING: Advise recipient of communicable disease risks,"
(i) When the donor-eligibility determination under § 1271.50(a) is not performed or is not completed; or
(ii) If the results of any screening or testing performed indicate:
(A) The presence of relevant communicable disease agents and/or
(B) Risk factors for or clinical evidence of relevant communicable disease agents or diseases.
(4) With the Biohazard legend shown in § 1271.3(h), if the results of any screening or testing performed indicate:
(i) The presence of relevant communicable disease agents and/or
(ii) Risk factors for or clinical evidence of relevant communicable disease agents or diseases.
(5) "WARNING: Reactive test results for (name of disease agent or disease)," in the case of reactive test results.
(6) "Advise recipient that screening and testing of the donor(s) were not performed at the time of recovery or cryopreservation of the reproductive cells or tissue, but have been performed subsequently," for paragraphs (a)(3) or (a)(4) of this section.
[69 FR 29830, May 25, 2004, as amended at 70 FR 29952, May 25, 2005; 81 FR 40517, June 22, 2016]

Subpart D - Current Good Tissue Practice

Source: 69 FR 68681, Nov. 24, 2004, unless otherwise noted.

§ 1271.145 Prevention of the introduction, transmission, or spread of communicable diseases.

You must recover, process, store, label, package, and distribute HCT/Ps, and screen and test cell and tissue donors, in a way that prevents the introduction, transmission, or spread of communicable diseases.

§ 1271.150 Current good tissue practice requirements.

(a) *General.* This subpart D and subpart C of this part set forth current good tissue practice (CGTP) requirements. You must follow CGTP requirements to prevent the introduction, transmission, or spread of communicable diseases by HCT/Ps (e.g., by ensuring that the HCT/Ps do not contain communicable disease agents, that they are not contaminated, and that they do not become contaminated during manufacturing). Communicable diseases include, but are not limited to, those transmitted by viruses, bacteria, fungi, parasites, and transmissible spongiform encephalopathy agents. CGTP requirements govern the methods used in, and the facilities and controls used for, the manufacture of HCT/Ps, including but not limited to all steps in recovery, donor screening, donor testing, processing, storage, labeling, packaging, and distribution. The CGTP provisions specifically governing determinations of donor eligibility, including donor screening and testing, are set out separately in subpart C of this part.

(b) *Core CGTP requirements.* The following are core CGTP requirements:

(1) Requirements relating to facilities in § 1271.190(a) and (b);

(2) Requirements relating to environmental control in § 1271.195(a);

(3) Requirements relating to equipment in § 1271.200(a);

(4) Requirements relating to supplies and reagents in § 1271.210(a) and (b);

(5) Requirements relating to recovery in § 1271.215;

(6) Requirements relating to processing and process controls in § 1271.220;

(7) Requirements relating to labeling controls in § 1271.250(a) and (b);

(8) Requirements relating to storage in § 1271.260 (a) through (d);

(9) Requirements relating to receipt, predistribution shipment, and distribution of an HCT/P in § 1271.265(a) through (d); and

(10) Requirements relating to donor eligibility determinations, donor screening, and donor testing in §§ 1271.50, 1271.75, 1271.80, and 1271.85.

(c) *Compliance with applicable requirements* —

(1) *Manufacturing arrangements*

(i) If you are an establishment that engages in only some operations subject to the regulations in this subpart and subpart C of this part, and not others, then you need only comply with those requirements applicable to the operations that you perform.

(ii) If you engage another establishment (e.g., a laboratory to perform communicable disease testing, or an irradiation facility to perform terminal sterilization), under a contract, agreement, or other arrangement, to perform any step in manufacture for you, that establishment is responsible for complying with requirements applicable to that manufacturing step.

(iii) Before entering into a contract, agreement, or other arrangement with another establishment to perform any step in manufacture for you, you must ensure that the establishment complies with applicable CGTP requirements. If, during the course of this contract, agreement, or other arrangement, you become aware of information suggesting that the establishment may no longer be in compliance with such requirements, you must take reasonable steps to ensure the establishment complies with those requirements. If you determine that the establishment is not in compliance with those requirements, you must terminate your contract, agreement, or other arrangement with the establishment.

(2) If you are the establishment that determines that an HCT/P meets all release criteria and makes the HCT/P available for distribution, whether or not you are the actual distributor, you are responsible for reviewing manufacturing and tracking records to determine that the HCT/P has been manufactured and tracked in compliance with the requirements of this subpart and subpart C of this part and any other applicable requirements.
(3) With the exception of §§ 1271.150(c) and 1271.155 of this subpart, the regulations in this subpart are not being implemented for reproductive HCT/Ps described in § 1271.10 and regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and the regulations in this part, or for the establishments that manufacture them.
(d) *Compliance with parts 210, 211, and 820 of this chapter.* With respect to HCT/Ps that are drugs (subject to review under an application submitted under section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act or under a biological product license application under section 351 of the Public Health Service Act) or that are devices (subject to premarket review or notification under the device provisions of the act or under a biological product license application under section 351 of the Public Health Service Act), the procedures contained in this subpart and in subpart C of this part and the current good manufacturing practice regulations in parts 210 and 211 of this chapter and the quality system regulations in part 820 of this chapter supplement, and do not supersede, each other unless the regulations explicitly provide otherwise. In the event that a regulation in part 1271 of this chapter is in conflict with a requirement in parts 210, 211, or 820 of this chapter, the regulations more specifically applicable to the product in question will supersede the more general.
(e) *Where appropriate.* When a requirement is qualified by "where appropriate," it is deemed to be "appropriate" unless you can document justification otherwise. A requirement is "appropriate" if nonimplementation of the requirement could reasonably be expected to result in the HCT/P not meeting its specified requirements related to prevention of introduction, transmission, or spread of communicable diseases, or in your inability to carry out any necessary corrective action.

§ 1271.155 Exemptions and alternatives.

(a) *General.* You may request an exemption from or alternative to any requirement in subpart C or D of this part.
(b) *Request for exemption or alternative.* Submit your request under this section to the Director of the appropriate Center (the Director), e.g., the Center for Biologics Evaluation and Research or the Center for Devices and Radiological Health. The request must be accompanied by supporting documentation, including all relevant valid scientific data, and must contain either:
(1) Information justifying the requested exemption from the requirement, or
(2) A description of a proposed alternative method of meeting the requirement.
(c) *Criteria for granting an exemption or alternative.* The Director may grant an exemption or alternative if he or she finds that such action is consistent with the goals of protecting the public health and/or preventing the introduction, transmission, or spread of communicable diseases and that:
(1) The information submitted justifies an exemption; or
(2) The proposed alternative satisfies the purpose of the requirement.
(d) *Form of request.* You must ordinarily make your request for an exemption or alternative in writing (hard copy or electronically). However, if circumstances make it difficult (e.g., there is inadequate time) to submit your request in writing, you may make the request orally, and the Director may orally grant an exemption or alternative. You must follow your oral request with an immediate written request, to which the Director will respond in writing.

(e) *Operation under exemption or alternative.* You must not begin operating under the terms of a requested exemption or alternative until the exemption or alternative has been granted. You may apply for an extension of an exemption or alternative beyond its expiration date, if any.
(f) *Documentation.* If you operate under the terms of an exemption or alternative, you must maintain documentation of:
(1) FDA's grant of the exemption or alternative, and
(2) The date on which you began operating under the terms of the exemption or alternative.
(g) *Issuance of an exemption or alternative by the Director.* In a public health emergency, the Director may issue an exemption from, or alternative to, any requirement in part 1271. The Director may issue an exemption or alternative under this section if the exemption or alternative is necessary to assure that certain HCT/Ps will be available in a specified location to respond to an unanticipated immediate need for those HCT/Ps.

§ 1271.160 Establishment and maintenance of a quality program.

(a) *General.* If you are an establishment that performs any step in the manufacture of HCT/Ps, you must establish and maintain a quality program intended to prevent the introduction, transmission, or spread of communicable diseases through the manufacture and use of HCT/Ps. The quality program must be appropriate for the specific HCT/Ps manufactured and the manufacturing steps performed. The quality program must address all core CGTP requirements listed in § 1271.150(b).
(b) *Functions.* Functions of the quality program must include:
(1) Establishing and maintaining appropriate procedures relating to core CGTP requirements, and ensuring compliance with the requirements of § 1271.180 with respect to such procedures, including review, approval, and revision;
(2) Ensuring that procedures exist for receiving, investigating, evaluating, and documenting information relating to core CGTP requirements, including complaints, and for sharing any information pertaining to the possible contamination of the HCT/P or the potential for transmission of a communicable disease by the HCT/P with the following:
(i) Other establishments that are known to have recovered HCT/Ps from the same donor;
(ii) Other establishments that are known to have performed manufacturing steps with respect to the same HCT/P; and
(iii) Relating to consignees, in the case of such information received after the HCT/P is made available for distribution, shipped to the consignee, or administered to the recipient, procedures must include provisions for assessing risk and appropriate followup, and evaluating the effect this information has on the HCT/P and for the notification of all entities to whom the affected HCT/P was distributed, the quarantine and recall of the HCT/P, and/or reporting to FDA, as necessary.
(3) Ensuring that appropriate corrective actions relating to core CGTP requirements, including reaudits of deficiencies, are taken and documented, as necessary. You must verify corrective actions to ensure that such actions are effective and are in compliance with CGTP. Where appropriate, corrective actions must include both short-term action to address the immediate problem and long-term action to prevent the problem's recurrence. Documentation of corrective actions must include, where appropriate:
(i) Identification of the HCT/P affected and a description of its disposition;
(ii) The nature of the problem requiring corrective action;
(iii) A description of the corrective action taken; and
(iv) The date(s) of the corrective action.

(4) Ensuring the proper training and education of personnel involved in activities related to core CGTP requirements;
(5) Establishing and maintaining appropriate monitoring systems as necessary to comply with the requirements of this subpart (e.g., environmental monitoring);
(6) Investigating and documenting HCT/P deviations and trends of HCT/P deviations relating to core CGTP requirements and making reports if required under § 1271.350(b) or other applicable regulations. Each investigation must include a review and evaluation of the HCT/P deviation, the efforts made to determine the cause, and the implementation of corrective action(s) to address the HCT/P deviation and prevent recurrence.
(c) *Audits.* You must periodically perform for management review a quality audit, as defined in § 1271.3(gg), of activities related to core CGTP requirements.
(d) *Computers.* You must validate the performance of computer software for the intended use, and the performance of any changes to that software for the intended use, if you rely upon the software to comply with core CGTP requirements and if the software either is custom software or is commercially available software that has been customized or programmed (including software programmed to perform a user defined calculation or table) to perform a function related to core CGTP requirements. You must verify the performance of all other software for the intended use if you rely upon it to comply with core CGTP requirements. You must approve and document these activities and results before implementation.

§ 1271.170 Personnel.

(a) *General.* You must have personnel sufficient to ensure compliance with the requirements of this part.
(b) *Competent performance of functions.* You must have personnel with the necessary education, experience, and training to ensure competent performance of their assigned functions. Personnel must perform only those activities for which they are qualified and authorized.
(c) *Training.* You must train all personnel, and retrain as necessary, to perform their assigned responsibilities adequately.

§ 1271.180 Procedures.

(a) *General.* You must establish and maintain procedures appropriate to meet core CGTP requirements for all steps that you perform in the manufacture of HCT/Ps. You must design these procedures to prevent circumstances that increase the risk of the introduction, transmission, or spread of communicable diseases through the use of HCT/Ps.
(b) *Review and approval.* Before implementation, a responsible person must review and approve these procedures.
(c) *Availability.* These procedures must be readily available to the personnel in the area where the operations to which they relate are performed, or in a nearby area if such availability is impractical.
(d) *Standard procedures.* If you adopt current standard procedures from another organization, you must verify that the procedures meet the requirements of this part and are appropriate for your operations.

§ 1271.190 Facilities.

(a) *General.* Any facility used in the manufacture of HCT/Ps must be of suitable size, construction, and location to prevent contamination of HCT/Ps with communicable disease agents and to ensure orderly handling of HCT/Ps without mix-ups. You must maintain the facility in a good state of repair. You must provide lighting, ventilation, plumbing, drainage, and access

to sinks and toilets that are adequate to prevent the introduction, transmission, or spread of communicable disease.
(b) *Facility cleaning and sanitation.*
(1) You must maintain any facility used in the manufacture of HCT/Ps in a clean, sanitary, and orderly manner, to prevent the introduction, transmission, or spread of communicable disease.
(2) You must dispose of sewage, trash, and other refuse in a timely, safe, and sanitary manner.
(c) *Operations.* You must divide a facility used in the manufacture of HCT/Ps into separate or defined areas of adequate size for each operation that takes place in the facility, or you must establish and maintain other control systems to prevent improper labeling, mix-ups, contamination, cross-contamination, and accidental exposure of HCT/Ps to communicable disease agents.
(d) *Procedures and records.*
(1) You must establish and maintain procedures for facility cleaning and sanitation for the purpose of preventing the introduction, transmission, or spread of communicable disease. These procedures must assign responsibility for sanitation and must describe in sufficient detail the cleaning methods to be used and the schedule for cleaning the facility.
(2) You must document, and maintain records of, all cleaning and sanitation activities performed to prevent contamination of HCT/Ps. You must retain such records 3 years after their creation.

§ 1271.195 Environmental control and monitoring.

(a) *Environmental control.* Where environmental conditions could reasonably be expected to cause contamination or cross-contamination of HCT/Ps or equipment, or accidental exposure of HCT/Ps to communicable disease agents, you must adequately control environmental conditions and provide proper conditions for operations. Where appropriate, you must provide for the following control activities or systems:
(1) Temperature and humidity controls;
(2) Ventilation and air filtration;
(3) Cleaning and disinfecting of rooms and equipment to ensure aseptic processing operations; and
(4) Maintenance of equipment used to control conditions necessary for aseptic processing operations.
(b) *Inspections.* You must inspect each environmental control system periodically to verify that the system, including necessary equipment, is adequate and functioning properly. You must take appropriate corrective action as necessary.
(c) *Environmental monitoring.* You must monitor environmental conditions where environmental conditions could reasonably be expected to cause contamination or cross-contamination of HCT/Ps or equipment, or accidental exposure of HCT/Ps to communicable disease agents. Where appropriate, you must provide environmental monitoring for microorganisms.
(d) *Records.* You must document, and maintain records of, environmental control and monitoring activities.

§ 1271.200 Equipment.

(a) *General.* To prevent the introduction, transmission, or spread of communicable diseases, equipment used in the manufacture of HCT/Ps must be of appropriate design for its use and must be suitably located and installed to facilitate operations, including cleaning and maintenance. Any automated, mechanical, electronic, or other equipment used for inspection, measuring, or testing in accordance with this part must be capable of producing valid results. You must clean, sanitize, and maintain equipment according to established schedules.

(b) *Procedures and schedules.* You must establish and maintain procedures for cleaning, sanitizing, and maintaining equipment to prevent malfunctions, contamination or cross-contamination, accidental exposure of HCT/Ps to communicable disease agents, and other events that could reasonably be expected to result in the introduction, transmission, or spread of communicable diseases.
(c) *Calibration of equipment.* Where appropriate, you must routinely calibrate according to established procedures and schedules all automated, mechanical, electronic, or other equipment used for inspection, measuring, and testing in accordance with this part.
(d) *Inspections.* You must routinely inspect equipment for cleanliness, sanitation, and calibration, and to ensure adherence to applicable equipment maintenance schedules.
(e) *Records.* You must document and maintain records of all equipment maintenance, cleaning, sanitizing, calibration, and other activities performed in accordance with this section. You must display records of recent maintenance, cleaning, sanitizing, calibration, and other activities on or near each piece of equipment, or make the records readily available to the individuals responsible for performing these activities and to the personnel using the equipment. You must maintain records of the use of each piece of equipment, including the identification of each HCT/P manufactured with that equipment.

§ 1271.210 Supplies and reagents.

(a) *Verification.* You must not use supplies and reagents until they have been verified to meet specifications designed to prevent circumstances that increase the risk of the introduction, transmission, or spread of communicable diseases. Verification may be accomplished by the establishment that uses the supply or reagent, or by the vendor of the supply or reagent.
(b) *Reagents.* Reagents used in processing and preservation of HCT/Ps must be sterile, where appropriate.
(c) *In-house reagents.* You must validate and/or verify the processes used for production of in-house reagents.
(d) *Records.* You must maintain the following records pertaining to supplies and reagents:
(1) Records of the receipt of each supply or reagent, including the type, quantity, manufacturer, lot number, date of receipt, and expiration date;
(2) Records of the verification of each supply or reagent, including test results or, in the case of vendor verification, a certificate of analysis from the vendor; and
(3) Records of the lot of supply or reagent used in the manufacture of each HCT/P.

§ 1271.215 Recovery.

If you are an establishment that recovers HCT/Ps, you must recover each HCT/P in a way that does not cause contamination or cross-contamination during recovery, or otherwise increase the risk of the introduction, transmission, or spread of communicable disease through the use of the HCT/P.

§ 1271.220 Processing and process controls.

(a) *General.* If you are an establishment that processes HCT/Ps, you must process each HCT/P in a way that does not cause contamination or cross-contamination during processing, and that prevents the introduction, transmission, or spread of communicable disease through the use of the HCT/P.
(b) *Pooling.* Human cells or tissue from two or more donors must not be pooled (placed in physical contact or mixed in a single receptacle) during manufacturing.
(c) *In-process control and testing.* You must ensure that specified requirements, consistent with paragraph (a) of this section, for in-process controls are met, and that each in-process HCT/P is

controlled until the required inspection and tests or other verification activities have been completed, or necessary approvals are received and documented. Sampling of in-process HCT/Ps must be representative of the material to be evaluated.
(d) *Dura mater.*
(1) When there is a published validated process that reduces the risk of transmissible spongiform encephalopathy, you must use this process for dura mater (or an equivalent process that you have validated), unless following this process adversely affects the clinical utility of the dura mater.
(2) When you use a published validated process, you must verify such a process in your establishment.

§ 1271.225 Process changes.

Any change to a process must be verified or validated in accordance with § 1271.230, to ensure that the change does not create an adverse impact elsewhere in the operation, and must be approved before implementation by a responsible person with appropriate knowledge and background. You must communicate approved changes to the appropriate personnel in a timely manner.

§ 1271.230 Process validation.

(a) *General.* Where the results of processing described in § 1271.220 cannot be fully verified by subsequent inspection and tests, you must validate and approve the process according to established procedures. The validation activities and results must be documented, including the date and signature of the individual(s) approving the validation.
(b) *Written representation.* Any written representation that your processing methods reduce the risk of transmission of communicable disease by an HCT/P, including but not limited to, a representation of sterility or pathogen inactivation of an HCT/P, must be based on a fully verified or validated process.
(c) *Changes.* When changes to a validated process subject to paragraph (a) of this section occur, you must review and evaluate the process and perform revalidation where appropriate. You must document these activities.

§ 1271.250 Labeling controls.

(a) *General.* You must establish and maintain procedures to control the labeling of HCT/Ps. You must design these procedures to ensure proper HCT/P identification and to prevent mix-ups.
(b) *Verification.* Procedures must include verification of label accuracy, legibility, and integrity.
(c) *Labeling requirements.* Procedures must ensure that each HCT/P is labeled in accordance with all applicable labeling requirements, including those in §§ 1271.55, 1271.60, 1271.65, 1271.90, 1271.290, and 1271.370, and that each HCT/P made available for distribution is accompanied by documentation of the donor eligibility determination as required under § 1271.55.

§ 1271.260 Storage.

(a) *Control of storage areas.* You must control your storage areas and stock rooms to prevent:
(1) Mix-ups, contamination, and cross-contamination of HCT/Ps, supplies, and reagents, and
(2) An HCT/P from being improperly made available for distribution.
(b) *Temperature.* You must store HCT/Ps at an appropriate temperature.
(c) *Expiration date.* Where appropriate, you must assign an expiration date to each HCT/P based on the following factors:
(1) HCT/P type;
(2) Processing, including the method of preservation;
(3) Storage conditions; and

(4) Packaging.
(d) *Corrective action.* You must take and document corrective action whenever proper storage conditions are not met.
(e) *Acceptable temperature limits.* You must establish acceptable temperature limits for storage of HCT/Ps at each step of the manufacturing process to inhibit the growth of infectious agents. You must maintain and record storage temperatures for HCT/Ps. You must periodically review recorded temperatures to ensure that temperatures have been within acceptable limits.
§ 1271.265 Receipt, predistribution shipment, and distribution of an HCT/P.
(a) *Receipt.* You must evaluate each incoming HCT/P for the presence and significance of microorganisms and inspect for damage and contamination. You must determine whether to accept, reject, or place in quarantine each incoming HCT/P, based upon pre-established criteria designed to prevent communicable disease transmission.
(b) *Predistribution shipment.* If you ship an HCT/P within your establishment or between establishments (e.g., procurer to processor) and the HCT/P is not available for distribution as described in paragraph (c) of this section, you must first determine and document whether pre-established criteria designed to prevent communicable disease transmission have been met, and you must ship the HCT/P in quarantine.
(c) *Availability for distribution.*
(1) Before making an HCT/P available for distribution, you must review manufacturing and tracking records pertaining to the HCT/P, and, on the basis of that record review, you must verify and document that the release criteria have been met. A responsible person must document and date the determination that an HCT/P is available for distribution.
(2) You must not make available for distribution an HCT/P that is in quarantine, is contaminated, is recovered from a donor who has been determined to be ineligible or for whom a donor-eligibility determination has not been completed (except as provided under §§ 1271.60, 1271.65, and 1271.90), or that otherwise does not meet release criteria designed to prevent communicable disease transmission.
(3) You must not make available for distribution any HCT/P manufactured under a departure from a procedure relevant to preventing risks of communicable disease transmission, unless a responsible person has determined that the departure does not increase the risk of communicable disease through the use of the HCT/P. You must record and justify any departure from a procedure at the time of its occurrence.
(d) *Packaging and shipping.* Packaging and shipping containers must be designed and constructed to protect the HCT/P from contamination. For each type of HCT/P, you must establish appropriate shipping conditions to be maintained during transit.
(e) *Procedures.* You must establish and maintain procedures, including release criteria, for the activities in paragraphs (a) through (d) of this section. You must document these activities. Documentation must include:
(1) Identification of the HCT/P and the establishment that supplied the HCT/P;
(2) Activities performed and the results of each activity;
(3) Date(s) of activity;
(4) Quantity of HCT/P subject to the activity; and
(5) Disposition of the HCT/P (e.g., identity of consignee).
(f) *Return to inventory.* You must establish and maintain procedures to determine if an HCT/P that is returned to your establishment is suitable to be returned to inventory.
§ 1271.270 Records.

(a) *General.* You must maintain records concurrently with the performance of each step required in this subpart and subpart C of this part. Any requirement in this part that an action be documented involves the creation of a record, which is subject to the requirements of this section. All records must be accurate, indelible, and legible. The records must identify the person performing the work and the dates of the various entries, and must be as detailed as necessary to provide a complete history of the work performed and to relate the records to the particular HCT/P involved.
(b) *Records management system.* You must establish and maintain a records management system relating to core CGTP requirements. Under this system, records pertaining to a particular HCT/P must be maintained in such a way as to facilitate review of the HCT/Ps history before making it available for distribution and, if necessary, subsequent to the HCT/Ps release as part of a follow-up evaluation or investigation. Records pertinent to the manufacture of HCT/Ps (e.g., labeling and packaging procedures, and equipment logs) must also be maintained and organized under the records management system. If records are maintained in more than one location, then the records management system must be designed to ensure prompt identification, location, and retrieval of all records.
(c) *Methods of retention.* You may maintain records required under this subpart electronically, as original paper records, or as true copies such as photocopies, microfiche, or microfilm. Equipment that is necessary to make the records available and legible, such as computer and reader equipment, must be readily available. Records stored in electronic systems must be backed up.
(d) *Length of retention.* You must retain all records for 10 years after their creation, unless stated otherwise in this part. However, you must retain the records pertaining to a particular HCT/P at least 10 years after the date of its administration, or if the date of administration is not known, then at least 10 years after the date of the HCT/Ps distribution, disposition, or expiration, whichever is latest. You must retain records for archived specimens of dura mater for 10 years after the appropriate disposition of the specimens.
(e) *Contracts and agreements.* You must maintain the name and address and a list of the responsibilities of any establishment that performs a manufacturing step for you. This information must be available during an inspection conducted under § 1271.400.

§ 1271.290 Tracking.

(a) *General.* If you perform any step in the manufacture of an HCT/P in which you handle the HCT/P, you must track each such HCT/P in accordance with this section, to facilitate the investigation of actual or suspected transmission of communicable disease and take appropriate and timely corrective action.
(b) *System of HCT/P tracking.*
(1) You must establish and maintain a system of HCT/P tracking that enables the tracking of all HCT/Ps from:
(i) The donor to the consignee or final disposition; and
(ii) The consignee or final disposition to the donor.
(2) Alternatively, if you are an establishment that performs some but not all of the steps in the manufacture of an HCT/P in which you handle the HCT/P, you may participate in a system of HCT/P tracking established and maintained by another establishment responsible for other steps in the manufacture of the same HCT/P, provided that the tracking system complies with all the requirements of this section.

(c) *Distinct identification code.* As part of your tracking system, you must ensure: That each HCT/P that you manufacture is assigned and labeled with a distinct identification code, e.g., alphanumeric, that relates the HCT/P to the donor and to all records pertaining to the HCT/P; and that labeling includes information designed to facilitate effective tracking, using the distinct identification code, from the donor to the recipient and from the recipient to the donor. Except as described in § 1271.55(a)(1), you must create such a code specifically for tracking, and it may not include an individual's name, social security number, or medical record number. You may adopt a distinct identification code assigned by another establishment engaged in the manufacturing process, or you may assign a new code. If you assign a new code to an HCT/P, you must establish and maintain procedures for relating the new code to the old code.
(d) *Tracking from consignee to donor.* As part of your tracking system, you must establish and maintain a method for recording the distinct identification code and type of each HCT/P distributed to a consignee to enable tracking from the consignee to the donor.
(e) *Tracking from donor to consignee or final disposition.* As part of your tracking system, you must establish and maintain a method for documenting the disposition of each of your HCT/Ps, to enable tracking from the donor to the consignee or final disposition. The information you maintain must permit the prompt identification of the consignee of the HCT/P, if any.
(f) *Consignees.* At or before the time of distribution of an HCT/P to a consignee, you must inform the consignee in writing of the requirements in this section and of the tracking system that you have established and are maintaining to comply with these requirements.
(g) *Requirements specific to dura mater donors.* You must archive appropriate specimens from each donor of dura mater, under appropriate storage conditions, and for the appropriate duration, to enable testing of the archived material for evidence of transmissible spongiform encephalopathy, and to enable appropriate disposition of any affected nonadministered dura mater tissue, if necessary.
[69 FR 68681, Nov. 24, 2004, as amended at 70 FR 29952, May 25, 2005]

§ 1271.320 Complaint file.

(a) *Procedures.* You must establish and maintain procedures for the review, evaluation, and documentation of complaints as defined in § 1271.3(aa), relating to core current good tissue practice (CGTP) requirements, and the investigation of complaints as appropriate.
(b) *Complaint file.* You must maintain a record of complaints that you receive in a file designated for complaints. The complaint file must contain sufficient information about each complaint for proper review and evaluation of the complaint (including the distinct identification code of the HCT/P that is the subject of the complaint) and for determining whether the complaint is an isolated event or represents a trend. You must make the complaint file available for review and copying upon request from FDA.
(c) *Review and evaluation of complaints.* You must review and evaluate each complaint relating to core CGTP requirements to determine if the complaint is related to an HCT/P deviation or to an adverse reaction, and to determine if a report under § 1271.350 or another applicable regulation is required. As soon as practical, you must review, evaluate, and investigate each complaint that represents an event required to be reported to FDA, as described in § 1271.350. You must review and evaluate a complaint relating to core CGTP requirements that does not represent an event required to be reported to determine whether an investigation is necessary; an investigation may include referring a copy of the complaint to another establishment that performed manufacturing steps pertinent to the complaint. When no investigation is made, you

must maintain a record that includes the reason no investigation was made, and the name of the individual(s) responsible for the decision not to investigate.

Subpart E - Additional Requirements for Establishments Described in § 1271.10

Source: 69 FR 68686, Nov. 24, 2004, unless otherwise noted.

§ 1271.330 Applicability.

The provisions set forth in this subpart are being implemented for nonreproductive HCT/Ps described in § 1271.10 and regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and the regulations in this part, and for the establishments that manufacture those HCT/Ps. HCT/Ps that are drugs or devices regulated under the act, or are biological products regulated under section 351 of the Public Health Service Act, are not subject to the regulations set forth in this subpart.

§ 1271.350 Reporting.

(a) *Adverse reaction reports.*

(1) You must investigate any adverse reaction involving a communicable disease related to an HCT/P that you made available for distribution. You must report to FDA an adverse reaction involving a communicable disease if it:

(i) Is fatal;

(ii) Is life-threatening;

(iii) Results in permanent impairment of a body function or permanent damage to body structure; or

(iv) Necessitates medical or surgical intervention, including hospitalization.

(2) You must submit each report on a Form FDA–3500A to the address in paragraph (a)(5) of this section within 15 calendar days of initial receipt of the information.

(3) You must, as soon as practical, investigate all adverse reactions that are the subject of these 15-day reports and must submit followup reports within 15 calendar days of the receipt of new information or as requested by FDA. If additional information is not obtainable, a followup report may be required that describes briefly the steps taken to seek additional information and the reasons why it could not be obtained.

(4) You may obtain copies of the reporting form (FDA–3500A) from the Center for Biologics Evaluation and Research (see address in paragraph (a)(5) of this section). Electronic Form FDA–3500A may be obtained at *http://www.fda.gov/medwatch* or at *http://www.hhs.gov/forms*.

(5) You must submit two copies of each report described in this paragraph to the Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Document Control Center, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. G112, Silver Spring, MD 20993–0002. FDA may waive the requirement for the second copy in appropriate circumstances.

(b) *Reports of HCT/P deviations.*

(1) You must investigate all HCT/P deviations related to a distributed HCT/P for which you performed a manufacturing step.

(2) You must report any such HCT/P deviation relating to the core CGTP requirements, if the HCT/P deviation occurred in your facility or in a facility that performed a manufacturing step for you under contract, agreement, or other arrangement. Each report must contain a description of the HCT/P deviation, information relevant to the event and the manufacture of the HCT/P involved, and information on all follow-up actions that have been or will be taken in response to the HCT/P deviation (e.g., recalls).

(3) You must report each such HCT/P deviation that relates to a core CGTP requirement on Form FDA 3486 within 45 days of the discovery of the event either electronically using the Center for

Biologics Evaluation and Research electronic Web-based application or by mail to the Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Document Control Center, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. G112, Silver Spring, MD 20993–0002.
[69 FR 68686, Nov. 24, 2004, as amended at 80 FR 18095, Apr. 3, 2015]

§ 1271.370 Labeling.

The following requirements apply in addition to §§ 1271.55, 1271.60, 1271.65, and 1271.90:
(a) You must label each HCT/P made available for distribution clearly and accurately.
(b) The following information must appear on the HCT/P label:
(1) Distinct identification code affixed to the HCT/P container, and assigned in accordance with § 1271.290(c);
(2) Description of the type of HCT/P;
(3) Expiration date, if any; and
(4) Warnings required under § 1271.60(d)(2), § 1271.65(b)(2), or § 1271.90(c), if applicable and physically possible. If it is not physically possible to include these warnings on the label, the warnings must, instead, accompany the HCT/P.
(c) The following information must either appear on the HCT/P label or accompany the HCT/P:
(1) Name and address of the establishment that determines that the HCT/P meets release criteria and makes the HCT/P available for distribution;
(2) Storage temperature;
(3) Other warnings, where appropriate; and
(4) Instructions for use when related to the prevention of the introduction, transmission, or spread of communicable diseases.
[69 FR 68686, Nov. 24, 2004, as amended at 70 FR 29952, May 25, 2005; 81 FR 40518, June 22, 2016]

Subpart F - Inspection and Enforcement of Establishments Described in § 1271.10

Source: 69 FR 68687, Nov. 24, 2004, unless otherwise noted.

§ 1271.390 Applicability.

The provisions set forth in this subpart are applicable only to HCT/Ps described in § 1271.10 and regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and the regulations in this part, and to the establishments that manufacture those HCT/Ps. HCT/Ps that are drugs or devices regulated under the act, or are biological products regulated under section 351 of the Public Health Service Act, are not subject to the regulations set forth in this subpart.

§ 1271.400 Inspections.

(a) If you are an establishment that manufactures HCT/Ps described in § 1271.10, whether or not under contract, you must permit the Food and Drug Administration (FDA) to inspect any manufacturing location at any reasonable time and in a reasonable manner to determine compliance with applicable provisions of this part. The inspection will be conducted as necessary in the judgment of the FDA and may include your establishment, facilities, equipment, finished and unfinished materials, containers, processes, HCT/Ps, procedures, labeling, records, files, papers, and controls required to be maintained under the part. The inspection may be made with or without prior notification and will ordinarily be made during regular business hours.
(b) The frequency of inspection will be at the agency's discretion.
(c) FDA will call upon the most responsible person available at the time of the inspection of the establishment and may question the personnel of the establishment as necessary to determine compliance with the provisions of this part.

(d) FDA's representatives may take samples, may review and copy any records required to be kept under this part, and may use other appropriate means to record evidence of observations during inspections conducted under this subpart.
(e) The public disclosure of records containing the name or other positive identification of donors or recipients of HCT/Ps will be handled in accordance with FDA's procedures on disclosure of information as set forth in parts 20 and 21 of this chapter.

§ 1271.420 HCT/Ps offered for import.

(a) Except as provided in paragraphs (c) and (d) of this section, when an HCT/P is offered for import, the importer of record must notify, either before or at the time of importation, the director of the district of the Food and Drug Administration (FDA) having jurisdiction over the port of entry through which the HCT/P is imported or offered for import, or such officer of the district as the director may designate to act in his or her behalf in administering and enforcing this part, and must provide sufficient information, including information submitted in the Automated Commercial Environment (ACE) system or any other electronic data interchange system authorized by the U.S. Customs and Border Protection Agency as required in part 1, subpart D of this chapter, for FDA to make an admissibility decision.
(b) Except as provided in paragraphs (c) and (d) of this section, an HCT/P offered for import must be held intact by the importer or consignee, under conditions necessary to prevent transmission of communicable disease, until an admissibility decision is made by FDA. The HCT/P may be transported under quarantine to the consignee, while the FDA district reviews the documentation accompanying the HCT/P. When FDA makes a decision regarding the admissibility of the HCT/P, FDA will notify the importer of record.
(c) This section does not apply to reproductive HCT/Ps regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and the regulations in this part, and donated by a sexually intimate partner of the recipient for reproductive use.
(d) This section does not apply to peripheral blood stem/progenitor cells regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and the regulations in this part, except that paragraphs (a) and (b) of this section apply when circumstances occur under which such imported peripheral blood stem/progenitor cells may present an unreasonable risk of communicable disease transmission which indicates the need to review the information referenced in paragraph (a) of this section.
[69 FR 68687, Nov. 24, 2004, as amended at 81 FR 85873, Nov. 29, 2016]

§ 1271.440 Orders of retention, recall, destruction, and cessation of manufacturing.

(a) Upon an agency finding that there are reasonable grounds to believe that an HCT/P is a violative HCT/P because it was manufactured in violation of the regulations in this part and, therefore, the conditions of manufacture of the HCT/P do not provide adequate protections against risks of communicable disease transmission; or the HCT/P is infected or contaminated so as to be a source of dangerous infection to humans; or an establishment is in violation of the regulations in this part and, therefore, does not provide adequate protections against the risks of communicable disease transmission, the Food and Drug Administration (FDA) may take one or more of the following actions:
(1) Serve upon the person who distributed the HCT/P a written order that the HCT/P be recalled and/or destroyed, as appropriate, and upon persons in possession of the HCT/P that the HCT/P must be retained until it is recalled by the distributor, destroyed, or disposed of as agreed by FDA, or the safety of the HCT/P is confirmed;
(2) Take possession of and/or destroy the violative HCT/P; or

(3) Serve upon the establishment an order to cease manufacturing until compliance with the regulations of this part has been achieved. When FDA determines there are reasonable grounds to believe there is a danger to health, such order will be effective immediately. In other situations, such order will be effective after one of the following events, whichever is later:
(i) Passage of 5 working days from the establishment's receipt of the order; or
(ii) If the establishment requests a hearing in accordance with paragraph (e) of this section and part 16 of this chapter, a decision in, and in accordance with, those proceedings.
(b) A written order issued under paragraph (a) of this section will state with particularity the facts that justify the order.
(c)
(1) A written order issued under paragraph (a)(1) of this section will ordinarily provide that the HCT/P be recalled and/or destroyed within 5 working days from the date of receipt of the order. After receipt of an order issued under paragraph (a)(1) of this section, the establishment in possession of the HCT/P must not distribute or dispose of the HCT/P in any manner except to recall and/or destroy the HCT/P consistent with the provisions of the order, under the supervision of FDA.
(2) In lieu of paragraph (c)(1) of this section, other arrangements for assuring the proper disposition of the HCT/P may be agreed upon by the person receiving the written order and FDA. Such arrangements may include, among others, providing FDA with records or other written information that adequately ensure that the HCT/P has been recovered, processed, stored, and distributed in conformance with this part, and that, except as provided under §§ 1271.60, 1271.65, and 1271.90, the donor of the cells or tissue for the HCT/P has been determined to be eligible.
(d) A written order issued under paragraph (a)(3) of this section will specify the regulations with which you must achieve compliance and will ordinarily specify the particular operations covered by the order. After receipt of an order that is in effect and issued under paragraph (a)(3) of this section, you must not resume operations without prior written authorization of FDA.
(e) The recipient of an order issued under this section may request a hearing in accordance with part 16 of this chapter. To request a hearing, the recipient of the written order or prior possessor of such HCT/P must make the request within 5 working days of receipt of a written order for retention, recall, destruction, and/or cessation (or within 5 working days of the agency's possession of an HCT/P under paragraph (a)(2) of this section), in accordance with part 16 of this chapter. An order of destruction will be held in abeyance pending resolution of the hearing request. Upon request under part 16 of this chapter, FDA will provide an opportunity for an expedited hearing for an order of cessation that is not stayed by the Commissioner of Food and Drugs.
(f) FDA will not issue an order for the destruction of reproductive tissue under paragraph (a)(1) of this section, nor will it carry out such destruction itself under paragraph (a)(2) of this section.

EXHIBIT F

EXHIBIT F

Current Good Manufacturing Practice—Guidance for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities Under Section 503B of the FD&C Act Guidance for Industry[1]

This is a Draft guidance created by the U.S. Food and Drug Administration (FDA or Agency) on the topic of compounding pharmaceutical products. This purpose of this guidance is to provide best practice guidelines to companies for the purpose of cGMP manufacturing in the pharmaceutical compounding space. Pharmaceutical compounding companies may elect to use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations outlined in these guidelines. To discuss an alternative approach.

While this Draft Guidance was adapted from the U.S. FDA for the purpose of establishing best practices with cGMP production, the authority is not the US FDA. Prospera contains the authority for all regulated industries operating inside its ZEDE jurisdiction.

I. INTRODUCTION

This guidance describes FDA's policies regarding compliance with current good manufacturing practice (CGMP) requirements for facilities that compound human drugs and register with FDA as outsourcing facilities under section 503B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). Under section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act, a drug is deemed to be adulterated if it is not produced in accordance with CGMP. FDA's regulations regarding CGMP requirements for the preparation of drug products have been established in 21 CFR parts 210 and 211. [2]FDA intends to promulgate more specific CGMP regulations for outsourcing facilities. Until these final regulations are promulgated, outsourcing facilities are subject to the CGMP requirements in parts 210 and 211. This guidance provides for conditions under which FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding certain CGMP requirements in parts 210 and 211 during this interim period. This guidance applies to drugs compounded in accordance with section 503B. In addition, this guidance generally applies to drugs that outsourcing facilities repackage and biological products that outsourcing facilities mix, dilute, or repackage in accordance with relevant guidance for outsourcing facilities.[3]

---

[1] This guidance has been prepared by multiple offices in the Center for Drug Evaluation and Research and in cooperation with the Office of Regulatory Affairs at the Food and Drug Administration.

[2] Positron emission tomography (PET) drug products are subject to CGMP regulations at 21 CFR part 212 and are not covered by this guidance.

[3] See guidances for industry *Repackaging of Certain Human Drug Products by Pharmacies and Outsourcing Facilities* and *Mixing, Diluting, or Repackaging Biological Products Outside the Scope of an Approved Biologics License Application* (Biologics guidance). To the extent that the policies in the Biologics guidance differ from this guidance (e.g., conditions concerning assigning a beyond-use date to repackaged biological products based on stability testing), the policies described in the Biologics guidance apply. FDA updates guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents.

This guidance reflects FDA's intent to recognize the differences between outsourcing facilities and conventional drug manufacturers, while maintaining the minimum standards necessary to protect patients from the risks of contaminated or otherwise substandard compounded drug products.

This guidance revises the draft guidance *Current Good Manufacturing Practice—Interim Guidance for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities Under Section 503B of the FD&C Act* issued in July 2014. Revision 1 was developed to (1) include considerations for non- sterile compounded drug products; (2) differentiate between requirements applicable to sterile compounded drug products and non-sterile compounded drug products where appropriate; (3) include changes regarding stability testing, including the assignment of a beyond-use date (BUD) as an expiration date, and release testing requirements; and (4) address reserve samples and provide guidance on "in-use times." Revision 2 refines a description of antimicrobial effectiveness testing in section III.K. and clarifies that section C of appendix B does not apply to non-sterile unpreserved aqueous drug products.

In general, FDA's guidance documents do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

II. CGMP FOR OUTSOURCING FACILITIES

A. Quality Assurance Activities

Quality assurance activities are needed to ensure that procedures are followed and a quality drug product is produced (see, e.g., §§ 211.22, 211.180, 211.192, 211.198). Part 211 (see, e.g., § 211.22) requires that drug producers establish a quality control unit to oversee various aspects of production, including strength as well as sterility assurance activities for sterile products and microbiological quality for non-sterile products.

The quality control unit should be independent; that is, the quality control unit should not take on the responsibilities of other units of the outsourcing facility's organization, such as those handled by production personnel, in order to preserve the integrity of the quality control unit's functions. FDA has found that quality control units that are independent from other operations are more likely to be able to fulfill their required functions. [4]FDA recommends the staffing level

[4] FDA inspection information indicates that most outsourcing facilities maintain personnel in a quality control unit that is fully separate from compounding operations. However, FDA recognizes that there may be an extraordinary circumstance in which an individual in the quality control unit may need to participate in another operation. In such circumstances, that person is still accountable for implementing all of the controls and reviewing compounding operations to ensure that facility, process, and product quality standards have been met. See § 211.22.

be adequate to perform all quality assurance functions at a level commensurate with the scale of the compounding operation, including number and volume of drug products compounded.

Procedures describing the role and responsibilities of the quality control unit must be established and followed (§ 211.22(d)). The following aspects of quality assurance and quality control are critical to ensuring the quality of compounded sterile and non-sterile drug products at outsourcing facilities.

The quality control unit is responsible for ensuring that each batch of finished drug product is sampled and tested to ensure that it meets appropriate specifications for release (see §§ 211.22(a), 211.165(d)). For sterile products, procedures should be established and followed to ensure that for each batch intended to be released without completed sterility testing (see section I and Appendix A), the results of the sterility testing, once available, are reviewed and added to the batch record (see § 211.188).

The quality control unit must periodically (at least annually) review records of compounding operations to evaluate the quality standards for each drug product to determine the need for changes in specifications or control procedures (§ 211.180(e)). As part of this review, the quality control unit should identify trends and evaluate quality indicators such as (where required by part 211):

- Results of environmental monitoring.
- Results of personnel monitoring.
- Where water is used as a component in the drug product, results of water system testing for water that is purified/processed on-site, or if water is purchased as an incoming component, testing results from the supplier or results of testing conducted by the outsourcing facility.
- Results of finished drug product testing.
- All media fills/process simulations performed since the last review.
- Periodic scrutiny of operations to ensure adherence to procedures and proper aseptic technique.
- Complaints, discrepancies, failures, and yield variation.

The quality control unit is responsible for discrepancy and failure investigations and the development and oversight of effective corrective actions, which also include changes necessary to prevent recurrence, regarding the following (see, e.g., §§ 211.192, 211.180(e)):

- Results of tests and examinations, regardless of batch disposition, if applicable to evaluate the quality of components, containers, closures, in-process materials, and finished product. Examples of such tests and examinations include but are not limited to sterility testing,

endotoxin levels, content assay, impurity assay, particulate matter, reconstitution time, content uniformity, preservative content testing, microbial enumeration, tests for specified microorganisms, and, weight, volume, or counts.

- Unexpected results (e.g., potential defects) or trends.

- Failures that occur during validation or revalidation. These could include process validation, sterilization, or depyrogenation processes, including media fill/process simulation failures, as applicable.

- Stability failures, including failures of quality that are determined to have causes other than degradation of the drug product.

- Environmental and personnel monitoring results that exceed alert or action limits.

- Process deviations or equipment malfunctions that involve critical equipment, such as sterilizers, lyophilizers, pellet machines, capsule machines, mixers, and homogenizers.

- Complaints that indicate possible drug product contamination or other potential risks to patients (e.g., hazy or cloudy drug product, foreign matter/particulates in injectable drug products, cracked or leaky containers, change in color or appearance, particles falling out of oral solutions).

B. Facility Design

Part 211 sets out the requirements applicable to the design of facilities used in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product (see, e.g., § 211.42). The design of a facility should consider the products produced and must provide the necessary level of control to prevent mix-ups and contamination (§ 211.42).

The production areas in which components, drug products, in-process materials, equipment, and containers or closures are prepared, held, or transferred must be designed to minimize the level of contaminants so as to prevent objectionable microorganisms in non-sterile drug products (see § 211.113(a)) and prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile (see § 211.113(b)). Processing and controlled areas must be clean and sanitary (§211.56).

Additional Considerations for Sterile Drug Products

Outsourcing facilities should meet the following elements:

- Sterile drugs should be produced only in ISO 5 or better air quality as determined under dynamic conditions (see Table 1 for International Organization for Standardization (ISO) cleanroom classification standards).

Table 1 : ISO Classification of Particulate Matter in Room Air*

ISO Class Name	Particles/m^3

3	35.2
4	352
5	3,520
6	35,200
7	352,000
8	3,520,000

*Limits are in particles of 0.5 µm and larger per cubic meter (current ISO) measured under dynamic conditions. Adapted from ISO 14644-1:2015, Cleanrooms and associated controlled environments—Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration.

- The facility should be designed and operated with cascading air quality (e.g., by proper air classification and air pressurization) to protect the ISO 5 zone (or critical area[5]). The facility layout, room separation, and process flow must be designed to prevent the influx of contamination from adjacent areas and rooms of lower air quality and to avoid any disruption of HEPA unidirectional flow (§ 211.42).

- The air cleanliness classification of the area surrounding the ISO 5 zone immediately adjacent to the aseptic processing line should, at a minimum, meet ISO 7 standards under dynamic conditions.

- If an isolator[6] is used, the surrounding area should, at a minimum, meet ISO 8 standards under dynamic conditions.

- If a restricted access barrier[7] is used (e.g., a glove box), the surrounding area should, at a minimum, meet ISO 7 standards under dynamic conditions.

- Terminally sterilized drugs should be produced in ISO 8 or better air quality as determined under dynamic conditions.

The ISO 5 zone or critical area must be qualified (i.e., shown to meet the specifications; see §§ 211.42, 211.113(b)). Qualification should include at least the following studies and tests, which must be documented as having been conducted (see § 211.113(b)), including the particular conditions under which the studies and tests were conducted:[8]

- Airflow studies (e.g., an in-situ smoke study) should be conducted under simulated operational conditions to evaluate airflow patterns because of the risk for contamination of exposed product in the critical area. These studies should be conducted at the critical area to demonstrate unidirectional flow and sweeping action over and away from the product

[5] A *critical area* is an area designed to maintain sterility of sterile materials. See guidance for industry *Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice*.

[6] An *isolator* is a decontaminated unit supplied with ISO 5 or higher air quality that provides uncompromised, continuous isolation of its interior from the external environment. For further information, see also guidance for industry *Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice*.

[7] See guidance for industry *Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice*.

[8] In addition to documenting these tests and studies, the CGMP regulations generally require that other key activities be documented (see part 211, subpart J: Records and Reports).

under dynamic conditions and should be repeated when any changes are made to the critical area that might affect airflow.[9] Because proper control of airflow is necessary to prevent contamination, any indication of poor air control (e.g., non-unidirectional, turbulent) must be corrected before use (see §§ 211.42, 211.113(b)).

- HEPA periodic testing/recertification should be performed at least twice a year to ensure that appropriate airflow and quality are maintained. These tests should include integrity testing of the HEPA filters, particle counts, and air velocity checks.

- Velocities of unidirectional air should be measured 6 inches from the HEPA filter face and at a defined distance close to the work surface in the ISO 5 area.

- If any portable ISO 5 units are moved from one location to another, requalification of the unit should be performed before resuming sterile compounding.

C. Control Systems and Procedures for Maintaining Suitable Facilities

To prevent contamination or mix-ups during the course of operations, § 211.42 requires separate or defined areas or other similar control systems for a facility's operations.[10] Section 211.56 requires that procedures be established and followed that assign responsibility for sanitation and describe in detail the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning buildings and facilities.

For multiuse facilities and nondedicated equipment, changeover and cleaning procedures for equipment and utensils must be established and followed to prevent contamination, including cross-contamination between products (see §§ 211.42, 211.67).

Procedures for cleaning and disinfecting must also be established (see §§ 211.42, 211.56, 211.67). Equipment surfaces that come in contact with drug products, containers, or closures must be cleaned at appropriate intervals to prevent contamination (see § 211.67). The suitability and efficacy of the cleaning agents and cleaning methods should be evaluated, and the cleaning agent's compatibility with applicable work surfaces should be assessed. Published literature and supplier certificates of analysis (COAs) can be relied on when initially determining the effectiveness of agents used to clean and disinfect, as necessary, the facility and equipment surfaces, provided that the supplier's cleaning procedures are followed. The expiration dates of cleaning and disinfection agents should be closely monitored and expired solutions should be discarded.

---

[9] Additional information may be found in NSF/ANSI 49—2014 Biosafety Cabinetry: Design, Construction, Performance, and Field Certification.

[10] For example, this would be especially critical when using powders because powder particles can become airborne and contaminate other areas unless airflow is designed to contain such particles.

EXHIBIT F

For non-sterile drug production, water used as a final rinsing agent for any equipment or utensils that come in direct contact with the drug product should meet the requirements for Purified Water, USP, or higher quality standards.[11]

If powder drugs are handled, procedures must be established and followed to appropriately manage cross-contamination risk (see § 211.100). This is particularly important if the powder is cytotoxic or highly sensitizing. FDA recommends the physical segregation of areas in which powder drugs are exposed to the environment. For penicillin products, a separate facility is required (see § 211.42(d)). However, FDA has clarified that separate buildings may not be necessary, provided that the manufacturing operation involving penicillin is isolated (i.e., completely and comprehensively separated) from the areas in which non-penicillin products are manufactured.[12] For non-penicillin beta-lactam products, FDA recommends complete and comprehensive separation from other products.[13] Additionally, appropriate controls related to movement of equipment, product, and personnel should be established to prevent cross-contamination of non-beta-lactam products.

In general, processes and procedures at an outsourcing facility should minimize contamination risks posed by, for example, the number and complexity of manipulations, number of simultaneous operations and workstations, and staging of materials used in the process.

Additional Considerations for Sterile Drug Products

HEPA filters should be qualified to provide appropriate air quality and be periodically maintained and tested to ensure intended air quality. Discolored, dirty, or damaged HEPA filters should be repaired or replaced.

Temperature and humidity must be maintained in cleanroom areas; such controls are critical to reduce microbiological growth (see § 211.46). A specification for humidity should be established considering that higher humidity supports microbial growth, while too little humidity can cause problems with static electricity (which may be particularly problematic when working with powders) and may lead to increased particulates. Cleanroom temperature and humidity specifications should be maintained solely through the facility's central heating, ventilation, and air conditioning (HVAC); peripheral devices such as stand-alone (de-)humidifiers and air conditioners should not be used because they generate airborne particles, are water sources, and may harbor microorganisms. As a scientific matter, a system for environmental monitoring must include the establishment of pressure differential limits (see § 211.42), and control systems

[11] See FDA's *Guide to Inspections of High Purity Water Systems* at https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/high-purity-water-system-793.

[12] Preamble to the final rule, "Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding." 43 FR 45014, at 45038 (September 29, 1978).

[13] See guidance for industry *Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination*.

should include built-in alarms to detect excursions. An adequate control system includes monitoring for pressure differentials, humidity, and temperature during production and taking prompt action to correct adverse conditions, which are necessary activities to prevent contamination during aseptic processing (see §§ 211.42, 211.46, 211.58). If a problematic condition cannot be immediately corrected, production should stop until it has been corrected. Regardless of whether production is stopped or allowed to continue, the impact of any excursions on product that is already in process should be evaluated. Among other requirements in § 211.192, any unexplained discrepancy must be investigated, the results of which must be documented.

Monitoring procedures should require documentation and investigation of any instances in which there is a loss of positive pressure in the cleanroom during actual production and documentation of the batches affected and the corrective action taken. These checks should be conducted regularly on a schedule that considers the environment, such as use of an isolator versus a less protected process, and the results should be recorded in logs and evaluated against prespecified alert and action limits at each check.

In addition to the requirements in §§ 211.42 and 211.56, FDA recommends that outsourcing facilities ensure that air vents and airflow are not obstructed—by large equipment, for example in such a way that could potentially compromise aseptic operations. Equipment that is not needed for the specific cleanroom operations conducted should not be stored in the cleanroom.

Procedures for cleaning and disinfecting ISO 5 areas/units should include detailed instructions for consistently and properly cleaning and disinfecting surfaces that are difficult to access. A system for cleaning and disinfecting all critical areas to produce aseptic conditions includes sporicidal and other sterile disinfectants and lint-free sterile wipes (see § 211.42). Procedures must describe the methods and schedule for cleaning (see §§ 211.42, 211.56, 211.67, 211.182) and should include the use of sporicidal disinfectants in the ISO 5 area and other classified areas on a regular basis.

Water used as a cleaning or rinsing agent for any equipment or utensils that will not be subsequently disinfected or sterilized and depyrogenated must be sterile (see § 211.113(b)). Purified Water, USP, is considered acceptable for use with equipment or utensils that will be sterilized and depyrogenated.

Based on the results of environmental monitoring (see section D below), the disinfection program must be revised if there are indications that the frequency of disinfection or the methods or type of disinfectant(s) used are inadequate to ensure appropriately clean surfaces (see §§ 211.42, 211.56, 211.67, 211.113). Conducting disinfectant effectiveness testing may be useful in guiding revision of the disinfection program in such cases.

Critical equipment surfaces that come in contact with sterile drug products, containers, and closures must be sterilized at appropriate intervals (see § 211.67); disinfection alone is not sufficient (see section E below). Single-use disposable equipment and supplies that are purchased presterilized and depyrogenated and are discarded after one use need not be resterilized.

D. Environmental and Personnel Monitoring

The frequency and methods of environmental and personnel control and monitoring should be commensurate with the risk to product quality. For example, for non-sterile drugs, aqueous-based drugs present the highest microbiological risk to patients. Consequently, water system and environmental monitoring for aqueous non-sterile drug production should be performed more frequently than for non-aqueous non-sterile drugs. During aqueous non-sterile drug production, temperature and humidity should be monitored daily and air (viable[14] and nonviable particles) and surfaces (viable particles) should be monitored periodically (e.g., at least quarterly). Aseptic sterile drug production environments should be monitored at least daily during production. Also, monitoring of product residue may be necessary to ensure that the cleaning program is effective or containment is maintained, with an increased frequency of monitoring and sensitivity of methods when contamination poses a higher risk, such as when producing cytotoxic or highly sensitizing materials.

[14] A *viable particle* consists of, or supports, one or more live microorganisms (see ISO 14644-6:2007, Cleanrooms and associated controlled environments—Part 6: Vocabulary).

EXHIBIT F

Additional Considerations for Sterile Drug Products

21 CFR 211.42(c)(10)(iv) requires establishing a system for monitoring environmental conditions in aseptic processing areas, and §§ 211.113(b) and 211.28(a) require personnel sanitation practices and gowning to be both acceptable and qualified for the operations they perform. For example, gowning procedures should ensure that there is no exposed skin on personnel involved in any production activities in, or that can directly affect, the ISO 5 area.[15]

Procedures for monitoring the environment and personnel for the presence of viable particles and nonviable particles should be established and followed as described here.

Operations and appropriate written procedures designed to prevent microbial contamination include a well-defined and documented program for environmental monitoring that evaluates the potential routes of microbial contamination of the human drug that could arise from the air, surfaces, process, operation, and personnel practices (see §§ 211.42(c)(10)(iv), 211.100, 211.113(b)). The program should contain an appropriate detection component(s) to verify state of control of the environment. However, environmental monitoring equipment should not interfere with aseptic operations (e.g., instruments should not interfere with validated and appropriate airflow patterns). In particular, the program should:

- Cover all production shifts and include monitoring during normal production conditions.
- Include at least daily monitoring of the ISO 5 zone during operations.
- Establish alert and action limits and appropriate responses when excursions occur.
- Describe the use of sampling (e.g., contact plates, swabs, active air samplers), alert and action limits and responses, and testing methods (e.g., media, plate exposure times, incubation times and temperatures) that are designed to detect environmental contaminants, including changes in microflora type and amount, and the scientific justification for the testing methods selected.
- Be supported by a scientific justification for sampling locations, based on risk, and sampling methods, which may be based on risk and peer-reviewed literature.
- Investigate results that exceed established limits or demonstrate adverse trends; determine product impact; and execute appropriate actions.

Personnel monitoring should:

- Include a routine program for daily/shift monitoring of operators' gloves and an appropriate schedule for monitoring other critical sites of the gown (e.g., gown sleeves for hood work) during or immediately after completion of aseptic operations. Monitoring should take place before planned disinfection so that actual operating conditions are being assessed.
- Establish and justify limits that are based on the criticality of the operation relative to the

[15] See guidance for industry *Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice* for further recommendations regarding gowning.

contamination risk to the product.

- Call for an investigation of results that exceed the established levels or demonstrate an adverse trend, a determination of the impact on the sterility assurance of finished products intended to be sterile, and the development and execution of appropriate corrective actions.

If microbiological media used in performing tests, including environmental and personnel monitoring, are not purchased from a qualified supplier,[16] the outsourcing facility or contract laboratory's procedures should establish the validity of each medium, including its growth potential. The quality control unit of an outsourcing facility that opts to rely on a contract laboratory for any of the duties described in this section of the guidance must ensure the existence, appropriateness, and implementation of contract laboratory procedures (see §§ 200.10 211.22, 211.160).

E. Equipment

Several provisions of part 211 address controls over the equipment used to compound (see §§ 211.63, 211.65, 211.67, 211.68).

Equipment (mechanical, electronic, or automated) must be qualified as capable of performing its intended functions or operations before first use, and procedures for routine calibration and maintenance must be established and followed (see § 211.68). Equipment surfaces that come in contact with components, in-process materials, or drugs must not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the quality of the drug (see § 211.65). Equipment needs to be designed and located to facilitate operations, cleaning, and maintenance, and equipment may require sanitization or sterilization to prevent contamination (see §§ 211.63, 211.67).

Outsourcing facilities may choose to use single-use disposable equipment (e.g., transfer tubing and temporary holding vessels), which reduces the need for cleaning between different batches and the potential for contamination (see § 211.67). Single-use disposable equipment should be inspected for damage or contamination following use. The suitability of single-use disposable equipment for its use in processing may be determined by the use of a valid COA from the supplier in lieu of testing or examination by the outsourcing facility (see §§ 211.65, 211.113). In addition, the integrity of the packaging of the single-use disposable equipment should be verified upon receipt before use.

Additional Considerations for Sterile Drug Products

Equipment that comes into contact with the drug product must be evaluated to ensure adequacy for intended use, including to ensure sterility and cleanliness at time of use (see §§ 211.65, 211.67(a)). For sterility and endotoxin limits, a valid COA may be used in lieu of testing by the outsourcing facility for

[16] A supplier could be qualified by following the recommendations for component supplier qualification in section III.G.1. of this guidance. Specifically, the outsourcing facility should have a quality agreement with each supplier and make the quality agreement available for review upon request by FDA. Each quality agreement should include, at a minimum: a description of the testing performed before a lot is released and shipped to the outsourcing facility and the specific quantitative (or qualitative, if applicable) results of a representative lot that would be provided on each COA; examples of testing records (such as growth promotion) that the supplier generates in performing release testing before shipping each lot to the outsourcing facility; a description of packaging, labeling, tamper-evident seals, and other features used to ensure package integrity while the purchased media is in distribution; and a commitment that the supplier will notify the outsourcing facility if there is identification of a problem with the quality of the media already shipped to the outsourcing facility.

single-use disposable equipment (see §§ 211.65, 211.113).

If the outsourcing facility does not use presterilized and depyrogenated single-use disposable equipment (e.g., filters, transfer tubing, temporary holding vessels), the equipment must be sterilized and depyrogenated before use through processes that have been validated[17] (see §§ 211.65, 211.67(a) and (b), 211.100, 211.113).

F. Containers and Closures

Controls for the containers and closures in which the compounded drug product is packaged are critical to ensuring the quality of compounded drug products and are expected to be implemented by outsourcing facilities (see §§ 211.80, 211.82, 211.84, 211.87, 211.94, 211.113).

Scientifically sound and appropriate criteria[18] for containers and closures must be established to ensure that drug product containers and closures used for compounded drug products are suitable for each particular drug product for which they will be used (see § 211.160(b)). As part of the selection process, testing of the drug product container-closure system under the proposed storage conditions for the finished product must be performed to verify its ability to meet established quality specifications of the finished drug product over the expiry period (see §§ 211.94, 211.166). Testing must be performed again if the manufacturer's specification of the container or closure is changed (see §§ 211.94, 211.166). Appropriate procedures must be established for testing or verifying the testing, as applicable, of the containers and closures before use to determine whether they meet the criteria for use; the tests and results must be documented (see §§ 211.84(d)(3), 211.184). Each lot of containers and closures must be examined to verify identity and tested to ensure conformity with appropriate specifications before use (see § 211.84(d)).

Containers and closures must be handled and stored to protect them from risk of contamination and must be examined and cleaned to prevent introduction of contamination (see §§ 211.80, 211.82, 211.84, 211.94).

If containers or closures are stored for long periods in the absence of a supplier's expiration date or established in-use period, or if they are exposed to air, heat, or other conditions that might adversely affect the drug product container or closure, the containers and closures must be retested or re-examined for integrity and fitness for use before they are used (see § 211.87).

[17] A process has been validated if it has been demonstrated and documented to consistently achieve the desired result when performed under defined conditions.

[18] For sterile drug products, see guidance for industry *Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice* for recommended test methods and criteria.

EXHIBIT F

Additional Considerations for Sterile Drug Products

Containers and closures that come into contact with the drug product must be evaluated to ensure adequacy for intended use, including to ensure sterility and cleanliness at time of use (see §§ 211.80, 211.84(d)(6)).

FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding the identification or testing of each lot of containers and closures if (1) for a finished drug product intended to be sterile, the supplier certifies and labels the material as ready-to-use, sterile, and nonpyrogenic; (2) the supplier's packaging integrity is verified upon receipt before use; and (3) the valid COA provided by the supplier is reviewed to verify that the product is represented to meet the required specifications established by the outsourcing facility, including sterility and depyrogenation. Any container or closure not meeting acceptance requirements must be rejected or not used until rendered suitable for use (see §§ 211.84(d) and (e)).

If the outsourcing facility does not use presterilized and depyrogenated containers and closures (e.g., vials, syringes), the containers and closures must be sterilized and depyrogenated before first use through processes that have been validated (see § 211.94(c)).

Procedures for storage, if appropriate, of sterilized containers or closures must be established in a manner to prevent contamination and to maintain sterility (see §§ 211.80(a) and (b)). For example, safeguards must be in place to ensure that containers and closures are not contaminated when held for use in areas where other materials are received, unpacked, and stored.

Containers or closures that are purchased as sterile must not be used after the supplier's expiration date without testing or examination to verify that container or closure integrity has been maintained (see § 211.87). Once the presterilized primary package has been breached, it should remain under the hood or in the ISO 5 area until the containers or closures are used. Where appropriate, any containers or closures removed from the ISO 5 area may be used for sterile production after resterilization using a validated process (which must also establish that the integrity of the container or closure is maintained) or used for drug products that do not require a sterilized container or closure (§§ 211.84, 211.87, 211.94).

G. Components

Controls over the source and quality of components are required (§§ 211.82, 211.84, 211.87, 211.113). When producing sterile drug products, one aspect of such controls is the consideration of whether the incoming components are non-sterile. The following controls are considered critical to ensuring the quality of compounded drug products and are expected to be implemented by outsourcing facilities.

Scientifically sound and appropriate specifications must be established for the components used in each drug product (see § 211.160(b)). Scientifically sound and appropriate specifications include those that address the attributes necessary to ensure the quality of the finished drug product and are appropriate for the intended use of the drug product, including the route of administration, as specified in the directions for use. A specification should generally conform to the model described in the ICH guidance for industry *Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*. A

specification should minimally include those tests described in ICH Q6A's section 3.2, "Universal Tests/Criteria." Other dosage form-specific attributes may also be considered (see ICH Q6A section 3.3, "Specific Tests/Criteria"). Attributes can include identity, strength, purity, particle size, sterility, bacterial endotoxin level, content uniformity, microbial enumeration, tests for specified microorganisms, or other characteristics that could affect the quality of the final drug product.

To be eligible for the exemptions provided in section 503B of the FD&C Act, each bulk drug substance used in compounding must be "accompanied by a valid certificate of analysis" (section 503B(a)(2)(D)). FDA interprets this provision to mean that *each lot* of a bulk drug substance is accompanied by a valid COA.[19] FDA recommends that the COA conform to the model described in ICH Q6A.[20] In addition, to be eligible for the exemptions provided in section 503B of the

FD&C Act, the bulk drug substance must be manufactured by an establishment that is registered under section 510 of the FD&C Act (section 503B(a)(2)(C) of the FD&C Act).

Each shipment of each lot of components must be tested to verify identity and evaluated for conformity with appropriate specifications before use (see § 211.84). Components should not be used beyond the supplier's labeled expiration (or re-test) date. If the component does not have an expiration date, the supplier should provide the date or testing should be conducted to establish an expiration date.

Components that are not approved finished drug products (both active pharmaceutical ingredients (APIs) and inactive ingredients) must be tested to verify identity and evaluated for conformity with appropriate specifications and, if necessary and depending on intended use, tested for endotoxin level and bioburden before use in compounding (see § 211.84). As described in § 211.84(d)(2), in lieu of testing each shipment of each ingredient, a supplier's COA can be accepted and evaluated to determine whether the lot can be used, provided that the following conditions are met (see also Figure 1 below):

- The reliability of the supplier's analyses has been established at appropriate intervals and through appropriate steps to:
    - Confirm the supplier's test results for those tests relevant to the specifications established for the compounded drug product.

[19] Under certain conditions, a valid COA may be relied upon to minimize testing of incoming components (see § 211.84).

[20] The COA should be in English or should be translated into English to facilitate use by the outsourcing facility and review by FDA on inspection if needed.

- Confirm that the ingredient meets the applicable United States Pharmacopeia (USP) or National Formulary (NF) monograph, if one exists.[21]

Such steps may include, but are not limited to, confirmatory testing and remote audit of the supplier's procedures.

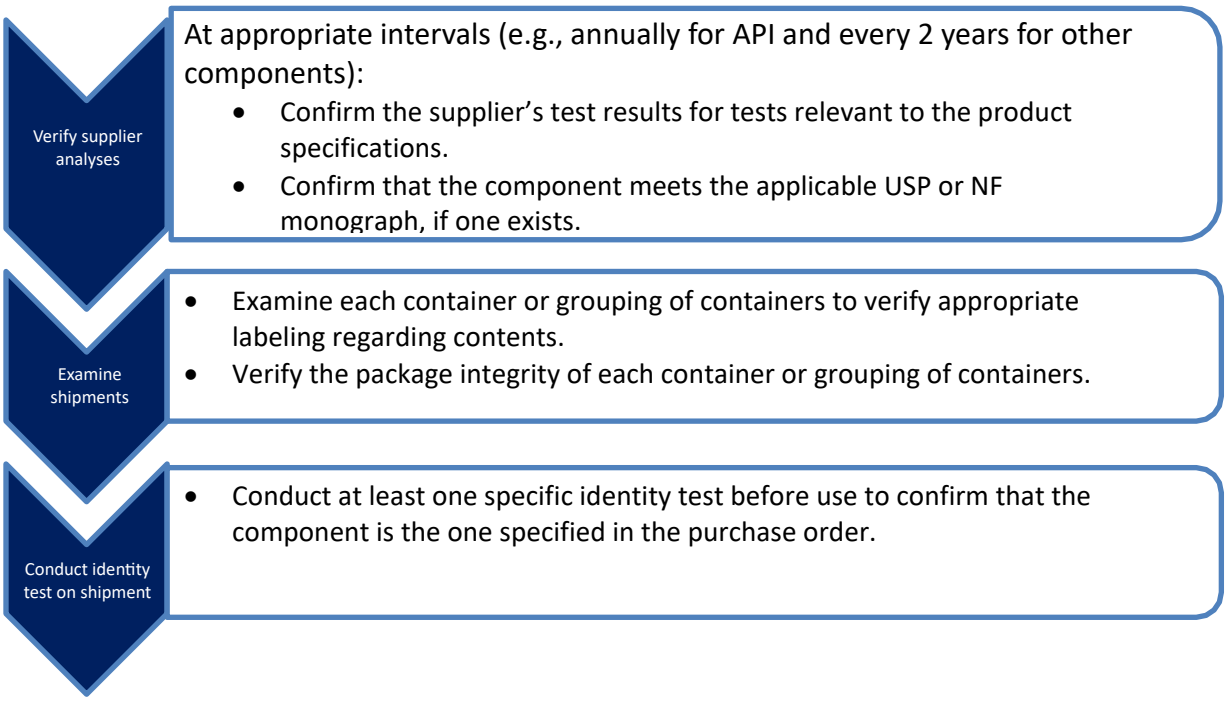
FDA recommends that these steps be carried out no less frequently than annually for APIs and every 2 years for other components.

- At least one specific identity test has been conducted before use to confirm that the component is the one specified in the purchase order.

In addition, as required by § 211.82(a):

- Each container or grouping of containers of components must be examined to verify appropriate labeling regarding contents.
- The shipment's package integrity must be verified upon receipt before use.

Figure 1: Using a Supplier's COA in Lieu of Testing*



[21] Components, both bulk drug substances and other ingredients, used in compounding must comply with the standards of the applicable USP or NF monograph, if such monograph exists, to qualify for the exemptions provided in section 503B of the FD&C Act (see sections 503B(a)(2)(B) and (a)(3)).

EXHIBIT F

* See §§ 211.84(d)(2) and 211.82(a).

Acceptance of incoming lots of non-sterile components (including water) for use in sterile drug products must include microbial and endotoxin testing and meet limits appropriate for the drug product's intended use (see § 211.84(d)(6)). FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding the absence of such testing for water if it is purchased and certified as sterile and nonpyrogenic and if it is accompanied by a valid COA; however, the type of water purchased must be appropriate for its intended use (e.g., Sterile Water for Injection, USP) (§ 211.84). The quality of water produced on-site and used as an ingredient or processing aid must be tested regularly, using validated methods, at point of use to verify acceptable microbial quality, chemical quality, and endotoxin limits (§§ 211.84, 211.160). Acceptance criteria should be in agreement with those specified in the respective USP monograph and be appropriate for the intended use of the product.

Any component not meeting acceptance requirements must be rejected (see § 211.84(e)).

Components must be retested or re-examined for identity, strength, quality, and purity after storage for long periods or after exposure to air, heat, or other conditions that might adversely affect the component (see § 211.87). However, additional testing is unnecessary if each lot of components is stored under the supplier's labeled storage conditions, used within the established (i.e., as labeled, as provided by the supplier, or as determined by the outsourcing facility) retest or expiration date, and protected from contamination when portions of the lot are removed (see § 211.187).

1. Regulatory Policy Regarding Component Supplier Qualification Testing

FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding additional testing to confirm the supplier's COA under § 211.84(d)(2) if the outsourcing facility enters into a quality agreement with each supplier of each component, makes the quality agreement available for review upon request by FDA, and each quality agreement includes, at a minimum:

- A description of the testing performed before a component lot is released and shipped to the outsourcing facility and the specific quantitative (or qualitative, if applicable) results of a representative lot that would be provided on each COA.

- Examples of testing records, such as chromatograms and spectrograms, that the component supplier generates in performing release testing before shipping each lot of component to the outsourcing facility.

- A description of packaging, labeling, tamper-evident seals, and other features used to ensure package integrity while the purchased component is in distribution.

- A commitment that the component supplier will notify the outsourcing facility if any testing performed to generate the release COA is significantly modified (e.g., change in principle of operation for a test method).

- A commitment that the component supplier will notify the outsourcing facility under specified circumstances, including but not limited to a change in specifications or identification of a problem with the quality of a component already shipped to the outsourcing facility.

- A commitment that the supplier, if not the original component manufacturer, ensures the component's pedigree to the outsourcing facility, including:
    - A description of the supplier's qualification and audit requirements for each manufacturer from which the supplier purchases components.
    - A description of the supply chain authentication controls that the supplier has implemented to verify that before receipt, each component is transported through known and pre-established channels.

2. *Regulatory Policy Regarding Testing for Finished Product To Be Used as a Source Material for Processing*

FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding the identification or testing of each lot of a product under § 211.84 that is to be used as a source material and is an approved human finished drug product if all of the following conditions are met:

- The product was purchased directly from a manufacturer registered and listed with FDA under section 510 of the FD&C Act and has not been repacked or otherwise altered since initial manufacture, or the product was purchased from a distributor that certifies that it has not been repacked or otherwise altered since initial manufacture.
- The label of each lot of the product has been examined to verify that the product meets required specifications before use.
- No portion of the lot has been subject to a recall for reasons that would make it unsuitable for use.
- The shipment's package integrity has been verified upon receipt before use.

H. Production and Process Controls

Production and process controls are required when producing any drug product (see, e.g., 211.22, 211.25, 211.28, 211.100, 211.111, 211.113, 211.188, 211.192).

Written procedures for production and process controls must be designed and followed to ensure the consistent production of a drug that meets the applicable standards of identity, strength, quality, and purity (see § 211.100). These controls are intended to ensure consistent yields; batches failing to meet the theoretical yield must be investigated (see §§ 211.186, 211.192). The degree of batch by-batch control over product attributes or process parameters should be commensurate with the risk of those attributes and parameters to the process and product. These procedures should ensure documentation that all key process parameters are controlled and that any deviations from the procedures are justified.

Before use in production, equipment, components, containers, and closures should be visually examined for indications of damage, degradation, or contamination.

EXHIBIT F

Batch records must provide complete documentation of the production of each batch of a drug product (see § 211.188).[22] The actual batch output (yield) must be compared to the projected (calculated) output for each drug product (see § 211.103). If the actual output is different than expected after accounting for sampling and known process loss, this finding should be considered an indicator of a potential problem with production and must be investigated (§ 211.192). An acceptance level for actual output should be established that ensures batch-to- batch consistency. Failure to meet the acceptance criteria and production standards must be investigated before making the batch disposition decision and may require that the batch be rejected (see §§ 211.165, 211.192).

Additional Considerations for Sterile Drug Products

1. General Production and Process Controls

If a drug product intended to be sterile is not terminally sterilized, there must be a validated sterilization step such as sterile filtration (see § 211.113(b)), and it is critical that the sterilization step occur as close to filling into the final product container as is feasible.

The microbiological content (bioburden) of articles and components that are subsequently sterilized should be controlled. If materials are stored or held during processing (e.g., before sterilization, after sterilization, before container fill), storage or holding times must be established (see §§ 211.110(c), 211.111). Production phase hold times for a drug product should be limited, verified by testing, and based on an understanding of the associated risk of increased bioburden and endotoxin. Hold time assessments can be performed as part of the process for validating sterility assurance (see §§ 211.111, 211.113(b), 211.160). In addition, in-process materials such as bulk stock solutions must be stored in equipment that is protective and does not affect the quality of the drug beyond its established specifications (see §§ 211.65, 211.113(b)).

2. Drug Product Sterilization

a. Terminal sterilization

For sterile drug products that are terminally sterilized, at least a 10^{-6} sterility assurance level should be demonstrated in validation studies during process development using an appropriate sterilization load monitor, such as biological indicators and thermocouples.[23] Validation studies should be performed for each load size (container closure and number of vials) intended for sterilization. For terminally sterilized drug products that are not subjected to an overkill terminal sterilization cycle, presterilization bioburden limits should be established (i.e., determining the

[22] For aseptic operations that occur in a hood, a contemporaneous recording to the batch record is one that occurs as soon as possible after completion of that unit operation.

[23] See guidance for industry *Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products.* For products such as pellets or powders, validation studies should be conducted using a biological indicator placed inside the product (i.e., inside the powder or pellets in their marketed containers) and spaced throughout the load to verify that the sterilization cycle results in sterility of the entire batch. Pellets should be placed in a defined and specified pattern in the sterilization chamber to demonstrate that appropriate lethality is delivered to each unit of the batch. Refer to ISO 11137-1:2006, Sterilization of health care products—Radiation—Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices; and ISO 11137-2:2013, Sterilization of health care products— Radiation—Part 2: Establishing the sterilization dose. See PDA Technical Report No.1 (Parenteral Drug Association 2007).

number of microorganisms that can be reliably killed) and measured before sterilization. The selected sterilization method should both sterilize and maintain the strength, purity, quality, and package integrity of the sterile product.[24]

b. Aseptic processing

If a drug product intended to be sterile is not terminally sterilized, the finished drug product should be sterilized immediately before filling into the final product container. This is typically done by filtration; however, other validated sterilization methods may be used. If a finished drug product cannot be filtered (e.g., certain suspensions), components should be sterilized (e.g., filter) at the last possible step (e.g., before forming the suspension). Manipulations following the component sterilization step must use aseptic practices to maintain sterility (see § 211.113).

Introductory training on microbiology, aseptic technique, cleanroom behavior, gowning, and procedures covering aseptic manufacturing area operations must be established and conducted before an individual is permitted to enter the aseptic manufacturing area or conduct operations in a laminar flow hood (see § 211.25(a)). Once introductory training outside of the aseptic manufacturing area is completed, further training based on department-specific requirements and individual job descriptions should be conducted. Individuals would be considered qualified to conduct aseptic operations after passing at least three successful, successive media fill simulations based on a scientifically sound protocol designed to verify the adequacy of their technique and behavior. Production simulations should be conducted in the same area where production occurs.

Techniques intended to maintain sterility of items and surfaces should include the following:

- Sterile materials should be handled only with sterile instruments.
- After initial gowning, sterile gloves should be regularly sanitized (e.g., using sterile 70 percent isopropyl alcohol) during production or, when needed, changed.
- Sterile and non-shedding gowning components should be used. Gowning components should be stored such that their sterility is not compromised.
- Torn or defective gowns should be changed immediately.
- Sterile products, the product-contacting surfaces of containers or closures, or other critical surfaces should not directly touch any part of the gown or gloves.
- Personnel should move slowly and deliberately within the cleanroom or hood.

[24] See also USP General Chapters <1211> *Sterility Assurance* and <1229> *Sterilization of Compendial Articles.*

- Personnel should keep their bodies and objects out of the path of unidirectional flow above open containers and products being filled.

Procedures for aseptic processing should address the following considerations:

- The design of equipment used in aseptic processing should limit the number and complexity of aseptic manipulations and should be suitable for its intended use.

- Personnel, material, and process flow should be optimized to prevent unnecessary activities that could increase the potential for introducing contaminants to exposed, containers or closures, or the surrounding environment.

- In-process material, including intermediates such as stock solutions, should be placed in containers or closures that protect the material from the cleanroom environment.

- Containers or closures holding sterile in-process material should not be breached in an environment less than ISO 5.

- Products should be transferred under appropriate cleanroom conditions. For example, transfer, loading, and unloading of aseptically filled product to and from the lyophilizer occur only in classified areas that provide ISO 5 or better protection to the partially sealed containers.

- All aseptic manipulations, including processing of sterile materials, filling, and closing (e.g., placement and sealing of stoppers on vials), should be performed under unidirectional flow that is ISO 5 or better.

- Appropriate steps to prepare equipment for sterilization should be established, such as cleaning and use of wrapping that ensures protection while still allowing penetration of the sterilizing agent.

- The validation of sterilization operations for equipment associated with aseptic processing (e.g., holding vessels, filling equipment, lyophilizer) and periodic verification and results must be documented (see § 211.113(b)).

- For sterile drug products that are filter-sterilized, prefiltration bioburden limits should be and measured before sterile filtration, unless all components consist of FDA- approved sterile drug products and/or components purchased and certified to be sterile and nonpyrogenic. A sterile pharmaceutical sterilizing-grade filter appropriate for the drug product (e.g., chemically compatible) should be used. The filter must be compliant with § 211.72 and filter integrity testing should be conducted after each filtration or production run.

For aseptic processing of sterile drug products (i.e., not subjected to terminal sterilization), the process for ensuring sterility must be validated (§ 211.113(b)), for example by conducting media fills simulating the production process. Validation should be performed semi-annually. Media fill studies should closely simulate aseptic manufacturing operations incorporating, as appropriate,

worst-case activities and conditions that are challenging to aseptic operations. The media fill program should address applicable issues such as the following:

- Factors associated with the longest permitted run of the aseptic processing operation that can pose contamination risk (e.g., operator fatigue, quality of processing environment).
- Representative number, type, and complexity of normal interventions that occur with each run, as well as nonroutine interventions and events (e.g., maintenance, stoppages, equipment adjustments). (The maximum number of expected interventions should be included to simulate worst-case conditions.[25])
- Lyophilization, when applicable.
- Aseptic assembly of equipment (e.g., at start-up, during processing).
- Number of personnel and their activities. (The maximum expected number of personnel should be included to simulate worst-case conditions.)
- Representative number of aseptic additions (e.g., filling containers and closures as well as sterile ingredients) or transfers.
- Shift changes, breaks, and gown changes (when applicable).
- Type of aseptic equipment disconnections/connections.
- Aseptic sample collections.
- Operational configurations in the ISO 5 zone and line speeds (when applicable).
- Weight checks.
- Container-closure systems (e.g., size, type, compatibility with equipment).
- Specific provisions in written procedures related to aseptic processing (e.g., conditions beyond which discarding of exposed materials in the ISO 5 area or line clearance is mandated).

I. Release Testing

Sections 211.165 and 211.167 require that finished drug products be tested to determine whether they meet final product specifications before their release for distribution. Section 211.22 establishes that the quality control unit is responsible for ensuring that the finished drug product

[25] When the possibility of contamination is higher based on the process design (e.g., manually intensive filling lines), a larger number of units, generally at or approaching the full production batch size, should be used. In contrast, a process conducted in an isolator can have a low risk of contamination because of the lack of direct human intervention and can be simulated with a lower number of units as a proportion of the overall operation.

is not released until this testing is conducted and the results confirm that the finished drug product meets specifications. Procedures for final release testing should be established and followed as outlined here.

Appropriate specifications must be established for each drug product (see § 211.160(b)). Specifications must address those attributes necessary to ensure the quality of the finished drug product and must include, at a minimum (§§ 211.160(b), 211.165, 211.167):

- Identity and strength of the API.[26]
- Purity of the drug product.
- For drug products purporting to be sterile and/or nonpyrogenic, sterility[27] and a limit for bacterial endotoxins.
- Antimicrobial effectiveness for sterile drug products labeled as multiple dose and for aqueous non-sterile drug products labeled as multiple dose.[28] If antimicrobial effectiveness testing was previously performed using the subject formulation and container-closure system, preservative content testing may be used in lieu of a full antimicrobial effectiveness study. Appropriate specifications for aqueous drug products labeled as multiple dose include assurances that the product is adequately self-preserving or contains appropriate preservative content to limit microbial proliferation of microorganisms and assure that the product maintains its quality and purity for each dose.[29]

The product must also meet any other specifications included in an applicable USP monograph (see, e.g., section 501(b) of the FD&C Act). In addition, FDA recommends consideration of the following specifications:

- Color, clarity.
- pH, if applicable (e.g., for aqueous formulations).

---

[26] If the API is known (from literature or other scientific information) to have the potential to form genotoxic degradants as discussed in ICH guidance for industry *M7(R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals To Limit Potential Carcinogenic Risk*, the presence of the impurity or impurities should be evaluated as part of the assay or, if the assay method is not sufficiently sensitive, using a different test.

[27] Sterility testing should be conducted using USP General Chapter <71> *Sterility Tests*. Any other method used for sterility testing should be validated. See, for example, USP General Chapter <1223> *Validation of Alternative Microbiological Methods* or PDA Technical Report No. 33 (see Parenteral Drug Association 2013) for recommended validation methods.

[28] See USP General Chapter <51> *Antimicrobial Effectiveness Testing* for more information.

[29] Unsafe injection practices, including the improper use of needles, syringes, and vials for more than one patient, threaten patient safety and have resulted in multiple blood borne bacterial and viral infection outbreaks. Bacterial infections have been transmitted to patients when single-dose containers were used improperly, the contents became contaminated, and these contents were then administered to multiple patients. Therefore it is critical that drug products that are not adequately self-preserving and do not contain appropriate preservative content be labeled as single-dose to prevent such risks to health.

- For drug products that are not solutions, content uniformity.[30]

- For drug products that are non-sterile, microbial testing (i.e., microbial enumeration, tests for specified microorganisms).

- For drug products that are solutions purporting to be sterile, a limit for visible particles[31] and subvisible particles (10µm-100µm).[32]

Other appropriate specifications for generally recognized attributes for the dosage form, such as those described in ICH Q6A, should also be considered. For example, the specification for immediate release solid oral dosage forms typically includes disintegration testing, while non-immediate release dosage forms include dissolution testing as a measure of the release rate of drug substance from the drug product (see § 211.167).

Procedures for release must be established that ensure that each batch of a drug product is not released until the following have been completed (see §§ 211.22, 211.165, 211.167, 211.192):

- An appropriate laboratory determination has been conducted to ensure that each batch of a drug product conforms to specifications.

- A review of environmental and personnel monitoring data, if applicable, has been conducted to ensure that manufacturing conditions were acceptable during production of the batch.

- Associated laboratory data and documentation have been reviewed by the quality control unit, and they demonstrate that the drug product meets specifications.

- A designated qualified individual from the quality control unit has authorized final release.

Under certain conditions described in Appendix A, FDA generally does not intend to take action against an outsourcing facility regarding the release testing requirements described immediately above and in the appendix.

Additional Considerations for Sterile Drug Products

Finished product sterility testing provides additional verification of sterility, even for those products compounded from sterile starting materials, because an unexpected event posing a risk to sterility may have occurred but may not have been detected. Appendix A describes the conditions under which FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding finished product sterility testing based on mitigating factors, such as

[30] For oral solid dosage forms (e.g., tablets and capsules), content should be assessed between dosage units. For nonsolid oral products (e.g., suspensions), the content should be assessed within the container (e.g., from the top and bottom of the container).

[31] Such a limit may be established for any solution by following USP General Chapter <790> *Visible Particulates in Injections*.

[32] Applicable only to parenteral preparations. See USP General Chapters <788> *Particulate Matter in Injections* and <789> *Particulate Matter in Ophthalmic Solutions* for additional information.

the use of a validated terminal sterilization method and the use of other approaches to evaluate sterility of the finished product before release.

For finished products purporting to be nonpyrogenic, the product must meet endotoxin limits[33] before release (§ 211.167). For finished products compounded from starting materials that are sterile and nonpyrogenic, endotoxin testing can be conducted on all starting materials (through testing of the starting materials, or reliance on a statement of the limit met on a valid COA, or where specified in an applicable USP monograph) or through testing of samples of the finished product. The fact that a starting material is labeled nonpyrogenic does not necessarily ensure that the finished product will meet the appropriate endotoxin limit because starting materials, including FDA-approved products, may have been tested against different endotoxin limits, depending on the intended dose and the route of administration.[34]

J. Laboratory Controls

When testing components, in-process materials, and finished drug products, laboratories must use controls to ensure the reliability of the tests (§ 211.160). Each laboratory used to test components, in-process materials, or finished drug products—whether in-house or external to the outsourcing facility—must employ the following critical aspects of laboratory controls to ensure the quality of non-sterile and sterile drug products compounded by the outsourcing facility (see §§ 211.160, 211.194):

- Follow appropriate written procedures for the conduct of each test and document the results.
- Design sampling and testing procedures to ensure that components, in-process materials, and drug products conform to the specifications set for the drug product.
- Use analytical methods and equipment that are suitable for their intended use and are capable of producing valid results. If using a validated or an established compendial test in a specification, the test has been verified and documented to work under the conditions of actual use.
- Keep complete records of all tests performed to ensure compliance with established specifications and standards, including examinations and assays.

When an outsourcing facility seeks the services of a contract facility to perform all or part of the testing of a drug, the outsourcing facility's quality control unit is responsible for approving and rejecting drugs tested by the contractor. See §§ 200.10(b) and 211.22(a) and guidance for industry *Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements*. In addition, FDA recommends that contract facilities performing testing of a drug be ISO 17025 accredited.

---

[33] Typically, endotoxin testing is not required for topically administered ophthalmic products. See USP General Chapter <771> *Ophthalmic Products—Quality Tests.*

[34] See also guidance for industry *Pyrogens and Endotoxins Testing: Questions and Answers*.

EXHIBIT F

EXHIBIT F

K. Stability/Expiration Dating for Compounded Drug Products

1. Stability Program and Beyond-Use Dating

A stability program must be established to assess the stability characteristics of finished drug products, and the results of stability testing must be used to determine appropriate storage conditions and expiration dates (§ 211.166). Stability testing is used to ensure that a drug product will retain its quality (e.g., strength) and remain sterile, if applicable, through the labeled expiration date. A stability program for compounded drug products should use past experiences, available literature, and fundamental scientific principles to establish the parameters for the program. An expiration date is established through the conduct of a stability program that includes testing to assess the product's performance against specifications after aging to the desired expiration date (§ 211.137); the conditions outlined in ICH guidance for industry *Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products* are recommended.

FDA understands that a compounded drug's batch size may be small and the frequency of batch production may vary considerably. The policies regarding stability testing and expiration dating in this guidance recognize these potential aspects of compounded drug production while addressing concerns regarding the quality of these products using a risk-based approach.

FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding stability testing requirements if all of the following apply:

- The drug product is compounded solely by combining two or more drug products approved under section 505 of the FD&C Act.
- The approved drug product labeling of at least one of the components specifies how to assign an *in-use time*.
- The compounded drug product has been prepared and labeled with an in-use time in accordance with the approved product labeling.
- The in-use time is used as the expiration date, provided the in-use time does not exceed the expiration date of any of the approved drug products used to compound the drug. If two or more approved drug products with in-use times are used in the compounded drug product, the shortest in-use time is used as the expiration date for the compounded drug product.

In addition, taking into account the unique aspects of compounding, FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility under the conditions described in the remainder of this section and in Appendix B, such as using a BUD established through limited stability testing or, for certain lower risk situations, using a default BUD as the expiration date, in lieu of establishing an expiration date through the conduct of a full stability program required under part 211,[35] if all of the following apply:

- The compounded drug's BUD does not exceed appropriately established expiration or retest-by dates for any of the components used to compound the drug.
- If the drug is compounded from an approved drug product, and the approved product labeling recommends one type of storage (e.g., refrigeration through the expiry date, such

[35] To meet the conditions under section 503B of the FD&C Act, the compounded drug product must be labeled with an expiration date (see section 503B(a)(10)(A)(iii)(VI)).

as 18 months), but also provides for storage at another condition (e.g., stable at room temperature for a time frame shorter than the expiry date, such as up to 14 days), the compounded drug product is not labeled with a BUD that is longer than the relevant storage time frame in the approved product labeling (e.g., the BUD of the compounded drug does not exceed 14 days for room temperature).

In addition, for repackaged products, FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility under the conditions described in the remainder of this section and in Appendix B, in lieu of establishing an expiration date through the conduct of a full stability program, if (1) the BUD does not exceed the expiration date of the drug product that is being repackaged; and (2) if the approved product labeling for the drug product being repackaged recommends one type of storage (e.g., refrigeration through the expiry date, such as 18 months) but also provides for storage at another condition (e.g., stable at room temperature for a time frame shorter than the expiry date, such as up to 14 days), the repackaged product is not labeled with a BUD that is longer than the relevant storage time frame in the approved product labeling (e.g., the BUD does not exceed 14 days for room temperature). For more information on repackaging, see the guidance for industry *Repackaging of Certain Human Drug Products by Pharmacies and Outsourcing Facilities*.

Whether you use an expiration date or BUD to be used as an expiration date according to the provisions outlined below and in Appendix B, the two studies below are required to be completed before a batch is released (see §§ 211.166, 211.167). Each study only needs to be conducted once for each formulation and container-closure system, and a bracketing or matrixing approach can be considered to minimize the amount of testing. See Appendix B for more information regarding bracketing approaches.

- **Container-closure integrity testing** is conducted on samples aged to or beyond the desired BUD or expiration date to ensure that sterility is maintained over that time period. [36]

- **Antimicrobial effectiveness testing** for drug products labeled or intended to be multiple dose is conducted on samples aged to the proposed BUD or expiration date. (Note that antimicrobial effectiveness testing is container-closure specific.)[37]

Tables 2 and 3 highlight the conditions under which FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility for assigning a BUD to be used as an expiration date in lieu of conducting full stability studies required under part 211.

a. Non-sterile limited stability testing

For small batches (≤5,000 units[38] in an aggregate batch[39]), FDA generally does not intend to take regulatory action if the relevant default BUDs provided in Appendix B are used for the expiration date and the conditions set forth in Appendix B are met. Alternatively, for small batches, FDA generally does not intend to take regulatory action if limited stability testing is conducted to support a BUD longer than the relevant default BUDs in accordance with Appendix B, and that BUD is used as an expiration date in lieu

[36] See USP General Chapter <1207> *Package Integrity Evaluation—Sterile Products* for more information on container-closure integrity testing.

[37] See USP General Chapter <51> *Antimicrobial Effectiveness Testing* for more information.

[38] *Units* are individual tablets or capsules for solid oral dosage forms and suppositories, inserts, or immediate containers (e.g., vial, syringe, IV bag, tube) for other dosage forms.

[39] For the purposes of this guidance, batch size has been considered by defining *aggregate batch* as the sum of all units produced from any number of batches over the 6-month period for which a drug product report is submitted. For more information about product reports, see the guidance for industry *Electronic Drug Product Reporting for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities Under Section 503B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*.

of conducting full stability studies required under part 211. For larger batches (>5,000 units in an aggregate batch), FDA generally does not intend to take regulatory action regarding stability testing if the relevant conditions for the limited stability testing outlined in Appendix B are met. If, at any time during a 6-month reporting period, the total number of units compounded exceeds the 5,000-unit limit, the conditions applicable to small batches (i.e., ≤5,000 units) do not apply.

Table 2: BUDs for Non-Sterile Compounded Drug Products, by Aggregate Batch Size

Aggregate Batch Size (over 6-month reporting period)	Default BUD (no testing)	BUD Based on Limited Stability Testing
≤5,000 units	Default BUD, which may be further limited by literature or other scientific information. See Appendix B for the conditions that must be met.	Data-driven stability program. See Appendix B for the conditions that must be met.
>5,000 units	N/A. Default BUDs are not applicable to large aggregate batch sizes.	Data-driven stability program. See Appendix B for the conditions that must be met.

b. Sterile limited stability testing

For small batches (≤1,000 units in an aggregate batch), FDA generally does not intend to take regulatory action if the relevant default BUDs provided in Appendix B are used for the expiration date and the conditions set forth in Appendix B are met. Alternatively, for small batches, FDA generally does not intend to take regulatory action if limited stability testing is conducted to support a BUD longer than the relevant default BUDs in accordance with Appendix B, and that BUD is used as an expiration date in lieu of conducting full stability studies required under part 211. For larger batches (>1,000 units in an aggregate batch), FDA generally does not intend to take regulatory action regarding stability testing if the relevant conditions for the limited stability testing outlined in Appendix B are met. If, at any time during a 6-month reporting period, the total number of units compounded exceeds the 1,000-unit limit, the conditions applicable to small batches (i.e., ≤1,000 units) do not apply.

Table 3: BUDs for Sterile Compounded Drug Products, by Aggregate Batch Size

EXHIBIT F

Aggregate Batch Size (over 6-month reporting period)	Default BUD (no testing)	BUD Based on Limited Stability Testing
≤1,000 units	Default BUD, which may be further limited by literature or other scientific information. See Appendix B for the conditions that must be met.	Data-driven stability program. See Appendix B for the conditions that must be met.
>1,000 units	N/A. Default BUDs are not applicable to large aggregate batch sizes.	Data-driven stability program. See Appendix B for the conditions that must be met.

2. Establishing an In-Use Time for Sterile Drug Products

To be eligible for the exemptions under section 503B of the FD&C Act, the container for the compounded drug product must include directions for use, including, as appropriate, dosage and administration (section 503B(a)(10)(B) of the FD&C Act). If the compounded drug product requires additional manipulation before administration (e.g., reconstitution and/or dilution), FDA interprets the directions for use requirement to include an in-use time because the health care practitioner who manipulates or administers the drug would need to know how long it is expected to retain its quality after being manipulated. Furthermore, stability studies (as required by § 211.166) would be needed to support the stated in-use time. However, FDA generally does not intend to take regulatory action regarding the requirement to have data to support the stated in-use time, such as microbial challenge and stability studies, if the sterile product has directions for use that include an in-use time less than 4 hours at room temperature or less than 24 hours refrigerated.[40]

Under §§ 211.160 and 211.165(b), appropriate laboratory testing of products required to be free of objectionable microorganisms are required, and laboratory controls must include scientifically sound and appropriate specifications and test procedures designed to provide assurance that the product conforms to appropriate standards of identity, strength, quality, and purity. For multiple dose products, appropriate laboratory tests and specifications include ones for antimicrobial effectiveness, whether the product contains a preservative or antimicrobial activity is inherent in the formulation. See USP General Chapter <51> for antimicrobial effectiveness test methods and acceptance criteria. If the acceptance criteria described in USP General Chapter <51> are met, labeling up to a 28-day in-use period is considered to be appropriate for multiple-dose products, subject to the conditions regarding stability testing discussed below.

In addition to microbial challenge studies, the stability of the manipulated product must be assessed (see

[40] For a description of methods and acceptance criteria for microbial challenge studies, see Metcalfe 2009.

§ 211.166). FDA generally does not intend to take regulatory action regarding the requirement to conduct full stability studies to assess the stability of the manipulated product if the tests conducted as part of the limited stability testing described in Appendix A are conducted on samples aged to at least 2/3 of the labeled BUD (if longer than the default BUDs outlined in Appendix B), manipulated (e.g., reconstituted or diluted) as described in labeling, and then held for the desired in-use time (up to 28 days).

The labeled directions for use[41] should include instructions to the health care provider or patient that the time in storage plus the administration phase should not exceed the BUD. Consider, for example, a sterile powder formulation in a vial that must be reconstituted with Sterile Water for Injection, USP, before patient administration with a label that includes an in-use-time of within 4 hours at room temperature or within 24 hours if refrigerated. The in-use time begins when the sterile powder vial is entered and reconstituted with Sterile Water for Injection, USP. The reconstituted solution should be administered to the patient within 4 hours if the solution is held at room temperature or within 24 hours if it is stored in the refrigerator.

3. In-Use Time and BUDs for Sterile Drug Products

The outsourcing facility should establish the BUD placed on a compounded drug product's label, taking into consideration that the BUD is the date/time after which the product is to be discarded. The labeled directions for use should include instructions to the health care provider or patient accordingly. If the product does not require any manipulation (e.g., dilution or reconstitution) before administration, the directions for use should advise that administration to the patient should be completed before reaching the BUD. For example, if an IV bag containing a compounded drug product with a BUD of 24 hours is to be infused to the patient over a period of 4 hours, the infusion should begin by 20 hours to ensure that administration will be complete before reaching the BUD, at which point the compounded drug product should be discarded.

L. Packaging and Labels

Packaging of non-sterile and sterile drugs must be appropriate to the product and capable of ensuring the sterility, if applicable, and integrity of the product until it is administered to a patient (see §§ 211.94, 211.122). Labels must contain required information, and labeling operations must include controls to prevent mix-ups; furthermore, procedures must be developed to ensure these requirements are met (§§ 211.122, 211.125, 211.130, 211.134).

The following aspects of packaging and labeling are critical to ensure the quality of compounded drug products and must be implemented by outsourcing facilities:

- The container, closure, and packaging systems provide adequate protection against foreseeable external factors in storage, shipment, and use that could cause contamination or deterioration of the finished drug product (e.g., cracked vials, leaks in bags) (§ 211.94).

- Adequate controls have been established for issuing labels, examining issued labels, and reconciliation of used labels to prevent mix-ups (§ 211.125).

- There is adequate separation between the labeling and packaging operations of different

[41] Section 503B(a)(10)(B) of the FD&C Act provides the following: "The container from which the individual units of the drug are removed for dispensing or for administration . . . shall include . . . directions for use, including, as appropriate, dosage and administration."

products, including ones with different strengths or containers or closures, to prevent mix-ups (§ 211.130).

- Adequate controls have been established to ensure proper identification of any filled containers of non-sterile or sterile drug products that will be stored unlabeled for any period of time (§ 211.130).

- Packaging records include results of examinations of labels used (§ 211.134) and specimens or copies of all labeling used (§ 211.188).

- The labeled finished drug product has been examined for accuracy before release (§ 211.134).

M. Reserve Samples

An appropriately identified reserve sample that is representative of each lot or batch of drug product must be retained and stored under conditions consistent with product labeling (§ 211.170). FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding reserve sample requirements if all of the following apply:

- Once >10,000 units are produced of a given drug product formulation and container-closure system in a 6-month reporting period, an appropriately identified and representative reserve sample is collected each time 1,000 units of that specific formulation and container-closure system is produced for the remainder of the current reporting period and for the entire subsequent 6-month reporting period.

- The reserve sample is retained and stored under the labeled storage conditions and in the same immediate container-closure system in which the drug product is marketed or in one that has essentially the same characteristics (e.g., same material, same headspace for liquids).

- The reserve sample is held for at least 30 days following the expiration date.

- The reserve sample consists of at least the quantity of drug product necessary for all tests required at release, except for sterility and pyrogen testing.

N. Complaint Handling

Outsourcing facilities must have procedures for handling complaints that they receive about their compounded drug products (§ 211.198). Written and oral complaints concerning the quality or purity of a drug product must be reviewed by the quality control unit, which must determine the need to investigate the complaint in accordance with § 211.192 (§ 211.198). If an investigation is needed, in addition to the quality control unit, personnel appropriate to evaluate the complaint should be involved. Complaint handling procedures must include provisions for review to determine whether the complaint represents an adverse event that must be reported to FDA (see § 211.198, section 301(ccc)(3) of the FD&C Act, and the guidance for industry *Adverse Event Reporting for Outsourcing Facilities Under Section 503B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*).

EXHIBIT F

III. GLOSSARY

Action Limit: An established microbial or airborne particle level that, when exceeded, should trigger appropriate investigation and corrective action based on the investigation.

Active Pharmaceutical Ingredient (API): Any substance that is intended for incorporation into a finished drug product and is intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, or to affect the structure or any function of the body. *API* does not include intermediates used in the synthesis of the substance.

Aggregate Batch: The sum of all units produced from any number of batches over the 6-month period for which a drug product report is submitted.

Alert Limit: An established microbial or airborne particle level giving early warning of potential drift from normal operating conditions and triggering appropriate scrutiny and follow-up to address the potential problem. Alert limits are always lower than action limits.

Aseptic: Free from germs that cause disease; sterile.

Aseptic Manufacturing Area: The classified part of a facility that includes the aseptic processing room and ancillary cleanrooms.

Aseptic Process: The process by which a sterile product is packaged in a sterile container in a manner that maintains sterility.

Batch: A specific quantity of a drug or other material that is intended to have uniform character and quality, within specified limits, and is produced according to a single compounding order during the same cycle of production.

Beyond-Use Date (BUD): A date beyond which a compounded drug product should not be used. A BUD notifies the user of the period during which a compounded drug product's required quality characteristics (e.g., sterility, strength, purity, freedom from particulate matter) can be ensured.

Bioburden: The total number of microorganisms associated with a specific item before sterilization.

Biological Indicator (BI): A population of microorganisms inoculated onto a suitable medium (e.g., solution, container or closure) and placed within appropriate sterilizer load locations to determine the sterilization cycle efficacy of a physical or chemical process. The challenge microorganism is selected based on its resistance to the given process. Incoming lot D-value and microbiological count define the quality of the BI.

Bulk Drug Substance: See definition for *active pharmaceutical ingredient*.

Cleanroom: A room designed, maintained, and controlled to prevent particle and microbiological contamination of drug products. Such a room is assigned a classification based on reproducibly meeting appropriate air cleanliness limits.

Component: Any ingredient intended for use in the manufacture of a drug product, including ingredients that may not appear in the final drug product.

Critical Area: An area designed to maintain sterility of sterile materials.

Critical Surface: Surfaces that may come into contact with or directly affect a sterilized product or its

containers or closures.

Depyrogenation: A process used to destroy or remove pyrogens (e.g., endotoxins).

Disinfection: A process by which surface bioburden is reduced to a safe level or eliminated.

Endotoxin: A pyrogenic product (e.g., lipopolysaccharide) present in the bacterial cell wall. Endotoxins can lead to reactions ranging from fever to death in patients receiving injections.

Expiration Date: A date on the drug product label that indicates how long the drug can meet applicable standards of identity, strength, quality, and purity under labeled storage conditions before it is used. Expiration dates are determined based on product-specific stability studies evaluating the specific formulation of a drug product, in the specific container in which it is to be stored, and under the conditions to which it may be exposed. Temperature, humidity, and light are some of the factors that can affect whether and how much a drug product degrades over time.

HEPA Filter: A high-efficiency particulate air filter with minimum 0.3 µm particle retaining efficiency of 99.97 percent.

In-Use Time: The maximum amount of time that can be allowed to elapse between penetration of a container-closure system once the drug product has been sterilized, or after a lyophilized drug product has been reconstituted, and before patient administration.

Intervention: An aseptic manipulation or activity that occurs in the critical area.

Isolator: A decontaminated unit supplied with ISO 5 or higher air quality that provides uncompromised, continuous isolation of its interior from the external environment (e.g., surrounding cleanroom air and personnel).[42]

Lot: A batch, or a specific identified portion of a batch, having uniform character and quality within specified limits; or, in the case of a drug product produced by continuous process, a specific identified amount produced in a unit of time or quantity in a manner that provides assurance of its having uniform character and quality within specified limits.

Operator: Any individual participating in the aseptic processing operation, including line set-up, filler, or maintenance, or any other personnel associated with aseptic line activities.

Pyrogen: A substance that induces a febrile reaction in a patient.

Terminal Sterilization: The application of a lethal agent (e.g., heat) to sealed, finished drug products for the purpose of achieving a predetermined sterility assurance level (SAL) of usually less than 10^{-6} (i.e., a probability of a non-sterile unit of greater than one in a million).

Unidirectional Flow: An airflow moving in a single direction, in a robust and uniform manner, and at sufficient speed to reproducibly sweep particles away from the critical processing or testing area.

Viable Particle: A particle that consists of, or supports, one or more live microorganisms.

[42] See Appendix 1 in guidance for industry *Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice.*

EXHIBIT F

IV. APPENDIX A.

CONDITIONS UNDER WHICH FDA GENERALLY DOES NOT INTEND TO TAKE REGULATORY ACTION REGARDING CERTAIN RELEASE TESTING REQUIREMENTS

Procedures for release must be established that ensure that each batch of a drug product is not released until the following have been completed (see §§ 211.22, 211.165, 211.167(a), 211.192):

- An appropriate laboratory determination has been conducted to ensure that each batch of a drug product conforms to specifications.
- A review of environmental and personnel monitoring data, if applicable, has been conducted to ensure that manufacturing conditions were acceptable during production of the batch.
- Associated laboratory data and documentation have been reviewed by the quality control unit, and they demonstrate that the drug product meets specifications.
- A designated qualified individual from the quality control unit has authorized final release.

A. Non-Sterile Drug Products

FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding these release requirements **under the conditions described in Table A,** which is at the end of Appendix A. For any given product, consider which conditions in Table A apply. If multiple conditions apply, choosing the least stringent option for **each** individual batch release test among the applicable conditions would be consistent with the enforcement policy set forth in this appendix.

Example 1: All of the following conditions apply:

- The batch size is >60 units.
- The water activity is ≤0.6 (it is not a solid dosage form).
- The product is tested for strength by a method that is highly specific (e.g., high performance liquid chromatography (HPLC)) and uses a reference standard.

From Table A, conditions 2b and 3 apply; under those conditions, FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding batch release tests for identity, AET/preservative content, microbial enumeration, or tests for specified microorganisms if the outsourcing facility assessed strength, content uniformity, pH, appearance, and the other appropriate specifications for that product.

Example 2: All of the following conditions apply:

- The batch size is 30 units *each month*.
- The starting material is a bulk drug substance.

- The product is a solid dosage form.

- The product is tested for strength by a method that is highly specific (e.g., HPLC) and uses a reference standard.

From Table A, conditions 1b and 3 apply for the first batch of 30 units; conditions 2c and 3 apply for the second batch of 30 units (i.e., when a total of 60 units has been produced); conditions 1b and 3 apply for the third batch of 30 units; and so on. Under those conditions, FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding batch release testing for identity, content uniformity, pH, AET/preservative content, microbial enumeration, tests for specified microorganisms, or the other appropriate specifications if the outsourcing facility assessed strength and appearance for every batch and also assessed content uniformity and the other appropriate specifications for that product for every other batch.

B. Sterile Drug Products

FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding these release requirements **as they apply to sterility testing** if sterility testing is *initiated before* batch release (see also Table D in Appendix B for BUDs for products released without a completed sterility test) and established procedures specify that if the drug product fails to meet a criterion for sterility:

- All facilities that received the drug product are notified immediately of the test results and provided with any appropriate information and recommendations to aid in the treatment of patients.

- The notification is documented.

- FDA is notified in writing within 5 working days.[43]

In addition, FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding the release requirements for sterility testing **under the conditions described in Table B,** which is at the end of Appendix A. For any given product, consider which conditions in Table B apply. If multiple conditions apply, choosing the least stringent option for **each** individual batch release test among the applicable conditions would be consistent with the enforcement policy set forth in this appendix.

Example 1: All of the following conditions apply:

- The batch size is 30 units *each month*.

- The product is a solution or total parenteral nutrition (TPN) and the bulk solution but not the finished drug product is tested for identity and strength immediately before filling into the final and prelabeled drug product containers.

- The product is terminally sterilized using a validated sterilization cycle that uses physical, chemical, or biological indicators.

From Table B, conditions 2, 5, and 6 apply to the first batch of 30 units; conditions 1, 5, and 6 apply to the second batch of 30 units (i.e., when a total of 60 units has been produced); and so on. Under those

[43] Reports should be emailed to FDA at OFAlertReport@fda.hhs.gov.

conditions, FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding batch release testing for identity, strength, sterility, pH, visible particulates, subvisible particulates (where applicable), or other appropriate specifications, including USP monograph specifications, if the outsourcing facility conducted testing for endotoxin, color, and clarity on that product for each batch and also conducted testing on pH, visible particulates, subvisible particulates (where applicable), and other appropriate specifications, including USP monograph specifications on every other batch.

Example 2: Both of the following conditions apply:

- The batch size is >60 units.
- Drug product is a multicomponent injectable drug product (e.g., total parenteral nutrition product, cardioplegia solution) compounded from APIs produced only by FDA-registered manufacturers, the finished product is compounded using automated equipment with validated software, and the equipment is calibrated immediately before and after each personnel shift.

From Table B, conditions 1 and 5 apply; under those conditions, FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding batch release testing for identity and strength if the outsourcing facility conducted testing for sterility, endotoxin, pH, color, clarity, visible particulates, subvisible particulates (where applicable), and other appropriate specifications, including USP monograph specifications.

C. Additional Considerations

FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding the requirement to test the *finished* product before release (see § 211.165, 211.167) if the drug product is aseptically filled into secured, sterile cartridges or cassettes that are designed to prevent misuse through a locking mechanism that prevents the outsourcing facility from testing the finished product, and all testing/examinations are conducted on a sample from the container that holds the pooled, compounded drug product (e.g., pump reservoir) after all final containers are filled. [44]

To reduce the need for the manufacturing of additional units to meet the sterility testing requirement (see § 211.167) by following the procedures in USP General Chapter <71> *Sterility Tests*, FDA generally does not intend to take action against an outsourcing facility regarding the number of units tested if:

- For batch sizes up to and including 10 units that do not also meet conditions 3 or 6 in Table B, at least 1 unit is tested; and
- For batch sizes of greater than 10 units and fewer than 40 units, the sterility test is conducted using a number of containers that equals 10 percent rounded up to the next whole number.

[44] See Table 2 in USP General Chapter <71> *Sterility Tests* for more information regarding the volume to be sampled.

EXHIBIT F

Table 4: Conditions Regarding Batch Release Tests for Non-Sterile Drug Products

Conditions	Batch Release Test ○ Test for which FDA generally does **not** intend to take regulatory action under the conditions listed ● Test expected to be performed, if applicable								
	Identity	**Strength**	**Content Uniformity[c]**	**pH**	**Appearance**	**AET/Preservative Content[d]**	**Microbial Enumeration (bacteria and fungi)[e]**	**Tests for Specified Microorganisms[e]**	**Other Appropriate Specifications[f]**
Tests are conducted according to these conditions …									
1. Batch size <60 units,[a] if omitted tests are performed once 60 units are produced[b]									
1a. Starting from FDA-approved product	○	○	○	○	●	○	○	○	○
1b. Starting from bulk drug substance	●	●	○	○	●	○	○	○	○
2. Batch size ≥60 units *or* once 60 units are produced[b] and considering the following characterizations of water activity:									
2a. Water activity >0.6	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2b. Water activity ≤0.6 (other than solid dosage forms)	●	●	●	●	●	○	○	○	●
2c. Solid dosage forms	●	●	●	○	●	○	○	○	●
… unless conditions 3 or 4 also apply. If so, choosing the least stringent option for each test among applicable conditions would be consistent with the enforcement policy set forth in this appendix.									
3. Product tested for strength by method that is highly specific (e.g., HPLC) and uses a reference standard	○	●	●	●	●	●	●	●	●

EXHIBIT F

4. Compounded drug product is single dilution of FDA-approved drug product, or is made from one or more dilutions of FDA-approved drug product performed per labeling dilution instructions and using automated equipment calibrated immediately before and after production	○	○	●	●	●	●	●	●	●

[a] Individual tablets or capsules for solid oral dosage forms and suppositories, inserts, or containers (e.g., vial, syringe, IV bag, tube) for other dosage forms.

[b] Omitted tests under these conditions need only be performed one time after a single batch of 60 or more units has been produced or once 60 or more units have been produced in more than 1 batch within a year of the time the first batch is produced, and resets once testing has been performed or at 1 year from the time the first batch is produced if a minimum of 60 units was not produced. For example, if the batch size is consistently 30 units (e.g., tubes) of a particular volume of drug, the omitted tests are conducted on every second batch produced. Or, if the first, second, and third batches in the year include 25, 30, and 10 units respectively, the omitted tests are performed on the third batch because the minimum of 60 units has been met.

[c] FDA generally does not intend to take regulatory action if content uniformity testing is not performed on solutions.

[d] If the drug product is self-preserving, then either test for the API/excipient that is providing the preserving effect or conduct antimicrobial effectiveness testing (AET). For products with a preservative, conduct preservative content testing. Nonetheless, AET should be performed at least one time on a formulation using the lowest preservative concentration for the subject formulation and container-closure system.

[e] See, for example, USP General Chapter <1111>.

[f] These include generally recognized attributes for each dosage form such as those described in ICH Q6A or USP monographs or general chapters.

EXHIBIT F

Table 5: Conditions Regarding Batch Release Tests for Sterile Drug Products

Conditions	Batch Release Test ○ Test for which FDA generally does **not** intend to take regulatory action under the conditions listed ● Test expected to be performed									
	Identity	**Strength**	**Sterility**	**Endotoxin[c]**	**pH**	**Color**	**Clarity**	**Visible Particulates**	**Subvisible Particulates**	**Other Appropriate**
Tests are conducted according to these conditions ...										
1. Batch size ≥60 units[a] *or* once 60 units are produced[b]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2. Batch size <60 units, if omitted tests are performed once 60 units are produced[b]	○	○	●	●	○	●	●	○	○	○
3. Batch <10 units compounded pursuant to prescription for single patient and label bears BUD per Table D in Appendix B, if omitted tests are performed once 60 units are produced[b]	○	○	○	●	○	●	●	○	○	○
… unless conditions 4, 5, or 6 also apply. If so, choosing the least stringent option for each test among applicable conditions would be consistent with the enforcement policy set forth in this appendix.										
4. Product tested for strength (potency) by method that is highly specific (e.g., HPLC) and uses a reference standard	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●
5. For solutions or total parenteral nutrition (TPN) only: - Compounded drug product is single dilution of FDA-approved drug product, or is made from one or more dilutions of FDA- approved drug product performed per labeling dilution instructions and using automated equipment calibrated immediately before and	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●

EXHIBIT F

after production - OR - - Bulk solution but not finished drug product is tested for identity and strength immediately before filling into final and prelabeled drug product containers - OR – - Drug product is multicomponent injectable drug product (e.g., TPN product, cardioplegia solution) compounded from APIs produced only by FDA-registered manufacturers, finished product is compounded using automated equipment with validated software, and equipment is calibrated immediately before and after each personnel shift										
6. Product is terminally sterilized using validated sterilization cycle that uses physical, chemical, or biological indicators	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●

[a] Individual tablets or capsules for solid oral dosage forms and suppositories, inserts, or containers (e.g., vial, syringe, IV bag, tube) for other dosage forms.

[b] Omitted tests under this condition need only be performed one time after a single batch of 60 or more units has been produced or once 60 or more units have been produced in more than 1 batch within a year from the time the first batch is produced, and resets once testing has been performed or at 1 year from the time the first batch is produced if a minimum of 60 units was not produced. For example, if the batch size is consistently 35 units (e.g., vials) of a particular volume of drug, testing is conducted on every second batch produced. Or, if the first, second, and third batches in the year include 25, 20, and 30 units respectively, testing is performed on the third batch because the minimum of 60 units has been met.

[c] For finished products compounded from starting materials that are sterile and nonpyrogenic, see section I, Release Testing, for more information on endotoxin testing.

[d] These include generally recognized attributes for each dosage form such as those described in ICH Q6A or USP monographs or general chapters.

EXHIBIT F

V. APPENDIX B.

CONDITIONS UNDER WHICH FDA GENERALLY DOES NOT INTEND TO TAKE REGULATORY ACTION REGARDING STABILITY TESTING AND EXPIRATION DATE REQUIREMENTS

A. Default BUD (No Testing) for Non-Sterile Drug Products: Aggregate Batch Size ≤5,000 Units

FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding the requirements for stability studies and expiration dates for non-sterile drug products under §§ 211.166 and 211.137 if (1) a BUD has been assigned according to Table C; (2) water activity testing is conducted as described below, if applicable, to determine the type of product for assigning the BUD; (3) literature or other scientific information, including relevant commercially available product labeling for a similar drug (e.g., components, dosage form, route of administration, primary container-closure type), does not indicate that the drug product may not be physicochemically stable over the time period listed; and (4) the BUD is used as the expiration date.[45]

The default BUDs in Table C are based on the likelihood of microbial proliferation as determined by water activity testing. Products with a water activity >0.6 are of greater concern microbiologically because there is potential for proliferation of microorganisms in the product. Use of a validated preservative strategy[46] can greatly reduce the likelihood of microbial proliferation in finished drug products.

Water activity testing is conducted as follows to determine the type of product for assigning the default BUD:

- Solid dosage forms (i.e., tablets and capsules): No water activity testing is necessary.
- Products with water activity >0.6: No water activity testing is necessary if the product is known or assumed to have a high-water activity (e.g., liquid oral solution) and the applicable default BUD for products with water activity >0.6 is used.
- Products with suspected low water activity (other than solid dosage forms) (e.g., suppository): Water activity testing is conducted once for each non-sterile drug product formulation according to validated test procedures such as those described in USP General Chapter <1112>. Depending on the results of the water activity test, the BUD should be set according to Table C.

Table 6: Default BUDs for Non-Sterile Drug Products With Aggregate Batch Size ≤5,000 Units

Type of Product	Storage Conditions

[45] To be eligible for the exemptions provided under section 503B of the FD&C Act, the compounded drug product must be labeled with an expiration date (see section 503B(a)(10)(A)(iii)(VI)).

[46] See USP General Chapter <51>.

	Controlled Room Temperature (20° to 25°C)	Refrigerator (2° to 8°C)
Solid dosage forms	180 days	N/A
Water activity >0.6	Preserved: 30 days Unpreserved: Not applicable	Preserved: 30 days Unpreserved14 days
Water activity ≤0.6	90 days	N/A

B. Default BUD (No Testing) for Sterile Drug Products: Aggregate Batch Size ≤1,000 Units

FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding the requirements for stability studies and expiration dates under §§ 211.166 and 211.137 if (1) a BUD has been assigned according to the criteria based on processing conditions in Table D; (2) literature or other scientific information, including relevant commercially available product labeling for a similar drug (e.g., components, dosage form, route of administration, primary container-closure type), does not indicate that the drug product may not be physicochemically stable over the time period listed; and (3) the BUD is used as the expiration date.[47]

Table 7: Default BUDs for Aggregate Batch Size ≤1,000 Units With Given Processing and Storage Conditions

Processing Conditions	Contains a Preservative?	Storage Conditions		
		Controlled Room Temperature (20° to 25°C)	Refrigerator (2° to 8°C)	Freezer (-25° to -10°C)
• Finished drug product is aseptically processed; and • A sterility test has not been completed before release	No	6 days	9 days	45 days
	Yes	28 days	42 days	45 days

[47] To be eligible for the exemptions provided under section 503B of the FD&C Act, the compounded drug product must be labeled with an expiration date (see section 503B(a)(10)(A)(iii)(VI)).

• Finished drug product is terminally sterilized; • A validated sterilization cycle that uses physical, chemical, or biological indicators is employed; and	No	14 days	28 days	45 days
• A sterility test has not been completed before release	Yes	28 days	42 days	45 days
• Finished drug product is aseptically processed or terminally sterilized and has a completed, passing sterility test before release	No	28 days	42 days	45 days
	Yes	42 days	42 days	45 days

C. Enforcement Policy Regarding the Use of Limited Stability Testing To Assign a BUD

Stability testing is intended to confirm the stability performance of a non-sterile or sterile compounded drug product held under the labeled storage conditions for the duration of the BUD. Procedures established for assessing the stability of drug products compounded by outsourcing facilities must achieve the following (§§ 211.122, 211.160, 211.166):

- Incorporate stability-indicating test methods that are reliable, meaningful, and specific.
- Evaluate samples of the drug product in the same container-closure system and with the same or representative label and adhesive that will be affixed to the container in which the drug product is marketed.
- Evaluate samples for stability that are representative of the batch from which they were obtained and are stored under suitable conditions.
- Incorporate testing to evaluate antimicrobial effectiveness for drug products labeled or intended to be multiple dose. If antimicrobial effectiveness has been previously established for the formulation and container-closure system, a test for preservative content may be used in lieu of a full antimicrobial effectiveness study.

FDA generally does not intend to take regulatory action against an outsourcing facility regarding stability testing and expiration date requirements if the outsourcing facility uses the approach outlined below describing a number of lots and a set of tests—which should be conducted at lot release as part of normal operations—to be performed at the time of the desired BUD. This section C does not apply to non-sterile unpreserved aqueous drug products because of the higher risk of microbiological proliferation.

The following conditions apply:

- Samples are evaluated following aging under the long-term storage conditions (i.e., temperature and humidity) in ICH Q1A(R2).

- The data from each time point are evaluated against the established specifications for the compounded drug product.

- The BUD is not longer than 12 months.

- If the data for any test fall outside of the established specifications, the BUD is restricted to the last time point at which the data remained within specifications, or the default BUD (described above) is used.

Because of the possibility that a sample may not meet specifications at the final time point, FDA strongly recommends the inclusion of testing at at least one interim time point. If the data at the final time point do not confirm the stability of the product at the desired BUD (e.g., some measurements fall outside of the established specifications), but the data at the interim time point are acceptable (i.e., measurements meet the established specifications), a BUD equal to the interim time point meets the second condition above.

Under this policy, samples from one lot are tested. Each unit subjected to one or more tests that compromise the integrity of the primary container-closure is only tested at a single time point (i.e., not at additional time points). If a single unit is to be used for multiple discrete tests to minimize destructive testing, the unit dosage is subdivided into multiple aliquots that are not held longer than the time to complete the testing (typically not longer than 48-72 hours) and the aliquots are placed into appropriate testing containers (e.g., high performance liquid chromatography vials or sample tubes) that protect the sample from being compromised (e.g., from exposure to air, light, evaporation).

1. Non-sterile

a. Nondestructive tests

The following test is conducted:

- Appearance.

b. Destructive chemical tests

The tests to be conducted include:

- pH, if applicable (e.g., for aqueous formulations).
- Assay.[48]
- Appropriate specifications.

c. Microbiological tests, if water activity >0.6

The tests to be conducted include:

- Antimicrobial effectiveness testing/preservative content testing at expiry.
- Microbial enumeration[49] (USP General Chapter <61>).
- Test for specified organisms[50] (USP General Chapter <62>).

2. Sterile

a. Nondestructive tests

The following tests are conducted:

- Appearance.
- Color and clarity.
- Visible particulates.

b. Destructive chemical tests

The tests to be conducted include:

- pH, if applicable (e.g., for aqueous formulations).
- Assay.[51]

[48] See note 31.
[49] See, for example, USP General Chapter <1111>.
[50] Ibid.
[51] See note 31.

- Subvisible particles (10µm–100µm).[52]

c. Sterility or container-closure integrity tests

To confirm that sterility is maintained over the proposed BUD, container-closure integrity testing (such as described in USP General Chapter <1207>) or a sterility test (see USP General Chapter <71>) is conducted. When performed, container-closure integrity testing is conducted on a number of units that is suitable for the chosen test method.

D. Bracketing

Use of bracketing in stability studies allows for more streamlined evaluation of drug products for which there are multiple strengths or volume presentations produced. Bracketing assumes that the stability of intermediate strengths (or intermediate fill volumes) is adequately represented by the extremes tested. [53] For multiple drug products to be eligible for bracketing stability studies, the candidate formulations should vary only in strength (or concentration) or fill volume.
Although individual excipient amounts may vary, all excipients (in worst-case amounts) should be in all bracketed formulations. Proportional formulations are not required. The same container- closure system must be used (§ 211.166). If three or more strengths, concentrations, or volume presentations exist, intermediate cases for stability studies as follows may reflect an appropriate use of bracketing:

- If 3 or 4 drug product strengths, concentrations, or volume presentations are produced, test the high and low extremes (e.g., if available strengths include 2.0 mg/mL, 3.5 mg/mL, 5.0 mg/mL, and 10.0 mg/mL, test 2.0 mg/mL and 10.0 mg/mL).

- If 5-10 drug product strengths, concentrations, or volume presentations are produced, test the high and low extremes and 1 intermediate case.

- If more than 10 drug product strengths, concentrations, or volume presentations are produced, test the high and low extremes and 2 intermediate cases.

It is critical that determination of the extremes be done with care. For example, with respect to volume fill, the appropriate extremes are not necessarily always the highest and lowest
fluid volume fills. Rather, the head space-to-fluid volume ratio may better represent the appropriate extreme depending on the container volume used in the various presentations.

Bracketing as described in this section does not apply to microbial testing of sterility, endotoxins, or bioburden. Bracketing may be appropriate for water activity testing and antimicrobial effectiveness testing when used in conjunction with a preservative content testing strategy.

---

[52] Applicable only to intrathecal, intravenous, intra-arterial, ophthalmic, intramuscular, sterile otic, and subcutaneous preparations.

[53] See ICH guidance for industry *Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products* for more information on bracketing and matrixing.

Capítulo 1. Disposiciones generales

Sección 1. Título. La presente Regulación se denominará “Regulación de Servicios de Salud A de Próspera”.

Sección 2. Propósito y objetivos.

(a) La presente Regulación tiene por objeto establecer los requisitos regulatorios para la prestación de servicios de salud, médicos y servicios relacionados por parte de los proveedores de servicios de salud, así como regular ciertos servicios de salud, médicos y servicios relacionados que se ofrecen y/o realizan utilizando técnicas médicas avanzadas o medios innovadores.

(b) Los objetivos de la presente Regulación son: (1) generar confianza en relación con los proveedores de servicios de salud y los servicios y productos que ofrecen; (2) proteger a los consumidores de servicios de salud; (3) aumentar el acceso a los servicios de salud; (4) promover la innovación; Proporcionar sugerencias sobre las mejores prácticas en operaciones de producción, procesamiento y utilización de células y tejidos humanos, en medicina e investigación médica.

Sección 3. Definiciones. Las siguientes definiciones regirán su interpretación y aplicación:

(a) “Acción Administrativa” significa las instrucciones, políticas, determinaciones y directrices administrativas del órgano encargado de la autoridad ejecutiva o administrativa pertinente de conformidad con la Carta de Próspera o de la norma reguladora. Las Acciones Administrativas tienen por objeto la aplicación de las Normas y, en consecuencia, están subordinadas a éstas. Las Acciones Administrativas se publicarán cuando sea necesario para cumplir con la obligación de Próspera, de conformidad con la Carta de Próspera, de proporcionar el debido proceso.

(b) “Tratamientos Alternativos Contra el Cáncer” significa los tratamientos alternativos y complementarios contra el cáncer que han demostrado ser seguros y eficaces en aplicaciones anteriores en una población estadísticamente significativa y que aún no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. (USFDA, por sus siglas en inglés).

(c) “CFR” significa el Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos.

(d) “Servicios Médicos Convencionales” significa todos los servicios médicos legalmente permitidos en un lugar designado dentro de los Estados Unidos, incluyendo los tratamientos contra el cáncer, la medicina regenerativa y las terapias celulares, y las aplicaciones terapéuticas biológicas, actualizadas y/o aumentadas en cualquier momento y de vez en cuando. Quedan expresamente excluidos los Tratamientos Alternativos contra el Cáncer, las Terapias Genéticas y con Plásmidos y las Terapias Celulares y de Medicina Regenerativa.

(e) “Persona de Industria Regulada Cubierta” significa cualquier Persona de Industria Regulada de la Industria de la Salud que se dedique principalmente a Servicios de Salud (Integrales), así como a operaciones incidentales en otros aspectos de la Industria de la Salud, según se define en el Estatuto de Regulación Industrial de Próspera.

(f) “Terapias Genéticas y con Plásmidos” significa las técnicas que modifican la actividad celular de una persona a través de la expresión génica y los productos resultantes para tratar o mitigar enfermedades, que han demostrado ser seguras y eficaces en aplicaciones previas en una población estadísticamente significativa y que aún no han sido aprobadas por la USFDA.

(g) “PSG” significa el Proveedor de Servicios Generales de Próspera, seleccionado de conformidad con el Artículo VII de la Carta de Próspera.

(h) “Servicios de Salud (Integrales)” significa los servicios de salud, médicos y relacionados descritos en la Sección 1 del Capítulo 2 de la presente Regulación.

(i) “Proveedor de Servicios de Salud” significa una persona con un permiso bajo la Resolución de Permisos de Próspera para ejercer el negocio de Servicios de Salud (Integrales) en la Industria de la Salud (como se define en el Estatuto de Regulación Industrial de Próspera).

(j) “Proveedores de Servicios de Salud” significa proveedores de Servicios de Salud (Integrales).

(k) “Formación y Educación en Salud” significa la formación y educación que promueven la comprensión de la salud humana, incluida la formación y educación de especialistas en salud.

(l) “Junta de Revisión Institucional” significa un organismo administrativo establecido para proteger los derechos y el bienestar de los sujetos humanos seleccionados para participar en actividades de investigación llevadas a cabo bajo los auspicios de la institución a la que está afiliada, y está estructurada para satisfacer las directrices y requisitos de la investigación con seres humanos establecidos por la OMS, así como disposiciones seleccionadas y adaptadas del CFR de la FDA de los Estados Unidos: 21 CFR Parte 812.7 y 812.28, cuando corresponda, (como se establece en los Anexos A y B).

(m) “TEPT y LCT” significan, respectivamente, “trastorno de estrés postraumático” y “lesión cerebral traumática”.

(n) “Investigación Médica Supervisada por una Junta de Revisión Institucional” significa los estudios sistemáticos para obtener información y comprensión sobre la salud humana que están diseñados para desarrollar o contribuir al conocimiento científico general, incluidos los ensayos clínicos, y que están supervisados por una Junta de Revisión Institucional o un Comité de Ética Independiente de buena fe.

(o) “Operación de laboratorios” significa el funcionamiento de laboratorios médicos y de diagnóstico y de salas blancas clasificadas y no clasificadas para el procesamiento de tejidos humanos con fines de tratamientos regenerativos y de terapia celular.

(p) “Compuesto Farmacéutico” significa la fabricación farmacéutica de productos compuestos.

(q) “Operación de Farmacias” significa la operación de farmacias.

(r) “Procesamiento y Fabricación” significa el procesamiento y fabricación de productos de tejidos congénitos no embrionarios y otros productos de células y tejidos humanos.

(s) “Próspera” significa la zona de régimen especial establecida por y a través de la Carta de Próspera conocida como “Próspera ZEDE” de conformidad con la Ley Orgánica de las ZEDE por el CAMP y el Secretario Técnico, incluidas sus dependencias; y se considerará que incluye las referencias anteriores a la “ZEDE Village of North Bay”, “Village of North Bay”, la “ZEDE of North Bay” y la “ZNB”, todas las cuales se considerarán relacionadas con la misma zona de régimen especial gobernada de conformidad con la Carta de Próspera.

(t) “Carta de Próspera” significa la Carta y los Estatutos de Próspera del 23 de agosto de 2018, modificados y reformulados el 13 de septiembre de 2019, codificados bajo §§1-1-36-0-0-1.01 a 1-12-36-0-0-12.03, y según se modifiquen de vez en cuando. Las definiciones de la Carta de Próspera complementarán la presente Regulación.

(u) “Registro de Entidades de Próspera” significa el Registro de Entidades establecido de conformidad con el Artículo XI de la Carta de Próspera en virtud del Estatuto de Entidades de Próspera, codificado bajo §§2-1-43-0-0-1, et seq.

(v) “Resolución de Responsabilidad Financiera de Próspera” significa la Resolución de Responsabilidad Financiera de Próspera, §5-2-91-0-0-0-1, et seq., según sea modificada de vez en cuando.

(w) “Estatuto de Responsabilidad Financiera de Próspera” significa el Estatuto de Responsabilidad Financiera de Próspera, §2-2-76-0-0-0-1, et seq., según sea modificado de vez en cuando.

(x) “Estatuto de Regulación Industrial de Próspera” significa el estatuto codificado bajo §§2-2-28-0-0-0-1 a 2-2-28-0-0-7, según sea modificado de vez en cuando.

(y) “Registro Personal de Próspera” significa el Registro Personal establecido de conformidad con el Artículo XI de la Carta de Próspera de conformidad con el Estatuto de Registro Personal de Próspera, codificado bajo §§2-1-44-0-0-1, et seq.

(z) “Promotor y Organizador de Próspera” significa Honduras Próspera, Inc. (antes conocida como Sociedad Para el Desarrollo Socioeconómico de Honduras, LLC), sociedad domiciliada en Delaware, Estados Unidos.

(aa) “Código Comercial Uniforme de Próspera” se refiere a la parte del RCLC codificada como §§2-3-4-0-3-5-3501 a 3510, según sea modificado de vez en cuando, junto con la “Resolución del Sub-Registro del Código Comercial Uniforme de Próspera”, §§5-1-140-0-0-0-1, et seq., según sea modificada de vez en cuando.

(bb) “Póliza de Seguro Calificada” tiene el mismo significado que en la Resolución de Responsabilidad Financiera de Próspera.

(cc) “Aseguradora Calificada” tiene el mismo significado que en la Resolución de Responsabilidad Financiera de Próspera.

(dd) “RCLC” significa el Código de Derecho Común de Roatán, §§2-3-4-0-1-0-1001 a 2-3-4-0-5-0-5004, adoptado por Próspera el 14 de diciembre de 2018.

(ee) “Medicina Regenerativa y Terapias Celulares” incluye terapias celulares, productos de ingeniería terapéutica de tejidos, productos de células y tejidos humanos, y productos combinados que utilicen cualquiera de dichas terapias o productos definidos en los Estados Unidos bajo 21 CFR Parte 1271, §1271.3, como se establece en el Anexo _E_, que hayan demostrado ser seguros y eficaces en aplicaciones previas en una población estadísticamente significativa. La utilización de 21 CFR 1271, §1271.3, para los propósitos de esta Petición es para establecer una terminología universal; no está destinada a regular el uso terapéutico de ningún producto que entre dentro de 21 CFR 1271 en Próspera.

(ff) “Industria Regulada” tiene el mismo significado que en el Estatuto de Regulación Industrial de Próspera.

(gg) “Permiso de Industria Regulada” significa un permiso expedido a Personas de Industria Regulada (tal y como se define en el Estatuto de Regulación Industrial de Próspera) en virtud de la Resolución de Permisos de Próspera, codificada bajo §§5-1-45-0-0-0-1, et seq., según sea modificada de vez en cuando.

(hh) “Persona de Industria Regulada” tiene el mismo significado que en el Estatuto de Regulación Industrial de Próspera.

(ii) **“**Servicios Relacionados de Venta y/o Distribución” significa la venta y/o distribución de productos y servicios relacionados con los Servicios Médicos Convencionales, la Medicina Regenerativa y las Terapias Celulares, los Tratamientos Alternativos contra el Cáncer, las Terapias Genéticas y de Plásmidos, la Curación de Heridas, la Operación de Laboratorios, el Procesamiento y la Fabricación, los Compuestos Farmacéuticos, las Operaciones Farmacéuticas, la Investigación Médica con supervisión de una Junta de Revisión Institucional, y la Formación y Educación en Salud. Esto incluye expresamente los productos de tejidos humanos y celulares.

(jj) “Norma” o “Normas” significa la totalidad o parte de los Estatutos, Regulaciones, Ordenanzas o Resoluciones promulgadas de conformidad con la sección 3.09(8) de la Carta de Próspera.

(kk) “USFDA” significa la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

(ll) “USP” significa la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos.

(mm) “OMS” significa la Organización Mundial de la Salud.

(nn) “Curación de Heridas” significa los tratamientos para promover la sustitución de tejido destruido o dañado por tejido nuevo, incluidos vendajes; vendajes líquidos; ungüentos; tópicos; dispositivos de clase I, II y III de la USFDA; productos biológicos en la vía 361 de la USFDA; suplementos; productos nutracéuticos; productos auxiliares, como la oxigenoterapia hiperbárica; y productos de venta con receta.

(oo) “Ley Orgánica de las ZEDE” significa los artículos 294, 303 y 329 de la Constitución de la República de Honduras y el Decreto 120-2013 del Congreso Nacional de Honduras.

Sección 4. Autoridad y conclusiones del Secretario Técnico y del Consejo de Fiduciarios.

(a) Sin perjuicio de los Decretos 32-2022 y 33-2022 del Congreso Nacional (los “Decretos Derogatorios”), el Secretario Técnico y el Consejo de Fiduciarios concluyen que Próspera continúa gozando de los mismos derechos y facultades que originalmente le fueron otorgados de conformidad con la Carta de Próspera bajo la Ley Orgánica de las ZEDE, conforme a los derechos adquiridos por el Promotor y Organizador y su derecho a la estabilidad jurídica bajo los Artículos 18, 61, 96, 105 y 106 de la Constitución de la República de Honduras, el Artículo 10.4 del CAFTA-DR y el Artículo 16.4 del Acuerdo de Promoción y Protección Recíproca de Inversiones entre Honduras y Kuwait, así como cierto acuerdo de estabilidad jurídica modificado aprobado por las Resoluciones §§5-1-130-0-0-0-1, 5-1-160-0-0-0-1.

(b) El Artículo 33 de la Ley Orgánica de las ZEDE, conservado y aplicado a Próspera, establece que las ZEDE están facultadas para establecer sus propios sistemas de salud.

(c) La presente Regulación codifica la Norma propuesta por la petición de adopción de prácticas regulatorias óptimas presentada originalmente ante el Secretario Técnico y el Consejo de Fiduciarios de Próspera por GARM LLC, una sociedad de responsabilidad limitada de Próspera, de conformidad con la Sección 4(d) del Estatuto de Regulación Industrial de Próspera. La publicación de la presente Regulación en https://pzgps.hn constituye prueba concluyente de su promulgación como Norma por el Secretario Técnico con la aprobación previa del Consejo de Fiduciarios de Próspera.

(d) La petición para la adopción de prácticas regulatorias óptimas presentada originalmente por GARM LLC se basa en su largo historial ofreciendo a consumidores determinados tratamientos contra el cáncer, terapias genéticas o con plásmidos, terapias celulares y terapias de medicina regenerativa, así como en su documentada seguridad y eficacia durante dicho periodo. GARM LLC sigue estrictas directrices y procedimientos operativos estándar de los Estados Unidos y la OMS para sus políticas y procedimientos.

(e) La presente Regulación fue aprobada para las Personas de Industria Regulada Cubiertas después de audiencias de constatación de hechos sobre cada uno de los elementos requeridos a ser considerados de acuerdo con la Sección 4 del Estatuto de Regulación Industrial de Próspera. Como tal, la presente Regulación está autorizada por la Sección 4(d) y (f) del Estatuto de Regulación Industrial de Próspera en base a la conclusión y determinación del Secretario Técnico y del Consejo de Próspera de que promueve el legítimo propósito público de codificar prácticas regulatorias óptimas en la Industria de la Salud relativas a los Servicios de Salud (Integrales), así como operaciones incidentales en otros aspectos de la Industria de la Salud y cualquier otra Industria Regulada implicada incidentalmente.

Sección 5. Principios Regulatorios. La presente Regulación se basa en, y será interpretada y aplicada de forma consistente con, los principios de:

(a) la *Proporcionalidad:* el grado de rigor aplicable a las entidades prestadoras de Servicios de Salud (Integrales) debe ser diferenciado y proporcional y se establecerá en función de los riesgos inherentes a las actividades particulares desarrolladas por cada entidad.

(b) la *Flexibilidad:* La regulación debe permitir la convivencia de diferentes modelos de negocio y el cambio a lo largo del tiempo sin la necesidad de modificarla constantemente.

(c) la *Cobertura Integral:* Para que la regulación cumpla con su finalidad, no sólo debe abordar los aspectos específicos de la actividad regulada en particular, sino que también debe regular productos y servicios y aspectos relacionados, para permitir a las empresas generar economías de escala y mejorar su competitividad a nivel local y regional.

(d) la *Modularidad:* La regulación debe reconocer que los servicios de salud que tradicionalmente se prestan de manera integral pueden desagregarse y, por lo tanto, puede haber proveedores de servicios que sólo realicen un componente de la cadena de suministro del servicio tradicional, razón por la cual los requisitos que debe cumplir cada entidad estarán directamente relacionados con los servicios que pretenda prestar. Asimismo, algunas secciones de la presente Regulación pueden interpretarse como directrices de buenas prácticas.

(e) la *Innovación:* Las técnicas médicas avanzadas y su irrupción en la forma de brindar los servicios de salud ha incrementado sus capacidades. El propósito de la presente Regulación es establecer un entorno que facilite el desarrollo de proyectos de innovación, que se reflejen en el desarrollo de nuevos servicios de salud, incrementando así el número de personas que los utilizan, al aumentar su alcance y disminuir el grado de dificultad y costo.

(f) el *Fomento de la Competencia:* El establecimiento de la regulación facilita el camino para que las entidades prestadoras de servicios de salud desarrollen sus actividades dentro de un marco existente que facilite su funcionamiento, desarrollo y crecimiento, promoviendo además la interacción con las entidades que prestan servicios de salud convencionales.

(g) la *Protección del Consumidor:* La existencia de un marco regulatorio para el desarrollo de la salud reduce la asimetría de la información y permite a los consumidores participar en este mercado de una manera más segura e informada; pero sin paternalismos del tipo que alienten a los consumidores a comportarse sin el debido cuidado de sus propios intereses.

Sección 6. Reconocimiento y ámbito de aplicación

(a) Reconocimiento. La prestación de Servicios de Salud (Integrales) es una industria regulada reconocida en la Industria de la Salud dentro de Próspera.

(b) Ámbito de aplicación. Para quienes opten por regularse por ella de conformidad con el Estatuto de Regulación Industrial de Próspera, la presente regulación denominada *Regulación de Servicios de Salud A de Próspera* regula: (1) los Servicios Médicos Convencionales; (2) la Medicina Regenerativa y las Terapias Celulares; (3) los Tratamientos Alternativos contra el Cáncer; (4) las Terapias Genéticas y con Plásmidos; (5) la Curación de Heridas; (6) los Protocolos de tratamiento para el TEPT y LCT; (7) la Operación de Laboratorios; (8) el Procesamiento y la Fabricación de Tejidos; (9) los Compuestos Farmacéuticos; (10) las Operaciones Farmacéuticas; (11) la Investigación Médica bajo supervisión de una Junta de Revisión Institucional; (12) la Formación y Capacitación en Salud; y (13) los Servicios Relacionados de Venta y/o Distribución.

(c) Las Personas de Industria Regulada Cubiertas pueden elegir operar en cumplimiento con la presente Regulación en lo que respecta a operaciones generales y/o en lo que respecta a proyectos específicos, notificando dicha elección al PSG y difundiendo dicha notificación como se requiere en general para las elecciones regulatorias por el Estatuto de Regulación Industrial de Próspera.

(d) La presente Regulación solamente regula: (1) a las Personas de Industria Regulada Cubiertas que hayan elegido ser reguladas por la misma y (2) a aquellas otras personas que hayan consentido contractualmente ser reguladas por la misma (considerándose a Próspera y al PSG como terceros beneficiarios de cualquier contrato entre dicha Persona de Industria Regulada Cubierta y cualquier otra persona que acepte ser regulada por la presente Regulación).

(e) Se considerará que toda persona que celebre un contrato, tal y como se define en el RCLC, con respecto a servicios prestados en la Industria de la Salud por una Persona de Industria Regulada Cubierta, que haya optado por ser regulada por la presente Regulación, ha contraído la obligación de ser regulada por la presente Regulación si en dicho contrato se notifica dicha elección, a menos que en el mismo contrato se renuncie de manera expresa e inequívoca a ser regulada por la presente Regulación.

(f) Próspera es la autoridad reguladora exclusiva en lo relativo a la Industria de la Salud sujeta a la Ley Orgánica de las ZEDE. Las referencias a agencias regulatorias extranjeras tienen la intención de indicar la fuente de las directrices relevantes y las mejores prácticas promulgadas.

Sección 7. Efecto de la elección.

(a) Salvaguarda. De conformidad con la Sección 4(f)(ii) del Estatuto de Regulación Industrial de Próspera, al demostrar el cumplimiento de buena fe con la presente Regulación con respecto a operaciones generales o con respecto a proyectos específicos para los cuales se haya hecho la elección correspondiente, se considerará de manera concluyente que cada Persona de Industria Regulada Cubierta cumple con la Sección 5 del Estatuto de Regulación Industrial de Próspera y no estará sujeta a sanciones o medidas cautelares autorizadas por la Sección 6 del Estatuto de Regulación Industrial de Próspera con respecto a dichas operaciones generales o proyectos específicos.

(b) Investigación y aplicación.

(1) Cada Persona de Industria Regulada Cubierta que opte por operar en cumplimiento de la presente Regulación, ya sea de manera general o con respecto a proyectos específicos, y cualquier otra persona que contractualmente consienta en ser regulada por la presente Regulación por lo tanto (i) consiente al ejercicio de las facultades de investigación y aplicación especificadas en la presente Regulación por parte de las

agencias designadas o sus delegados debidamente autorizados; (ii) se comprometerá a obtener los consentimientos adicionales de terceros que puedan ser necesarios para garantizar el cumplimiento de dichas facultades de investigación y aplicación; e (iii) incluirá en sus relaciones contractuales con terceros afectados la notificación de las facultades de investigación y aplicación mencionadas.

(2) El PSG podrá aplicar la presente Regulación mediante medidas de autoayuda pacíficas, tales como ordenar al Registrador del Registro de la Propiedad de Próspera, al Registro de Entidades de Próspera y al Registro Personal de Próspera, así como al Registrador de Permisos de Próspera, que cesen, modifiquen o suspendan los servicios disponibles para cualquier persona que incumpla.

(3) El PSG podrá coordinar o delegar las acciones de investigación y aplicación con y a las Aseguradoras Calificadas y sus auditores de cumplimiento, previa solicitud, de conformidad con los términos y condiciones de cualquier Póliza de Seguro Calificada.

(c) Indemnización. De conformidad con la Sección 4(c)(vi) del Estatuto de Regulación Industrial de Próspera, al elegir operar bajo la presente Regulación con respecto a operaciones generales o con respecto a proyectos específicos para los cuales se haya hecho la elección correspondiente, cada una de dichas Personas de Industria Regulada Cubierta por la presente indemniza a Próspera de cualquier y toda responsabilidad en la que pueda incurrir como resultado de la aprobación de la presente Regulación, incluyendo cualquier y toda responsabilidad que pueda surgir como resultado del ejercicio de las anteriores facultades de investigación y aplicación. Para garantizar la anterior obligación de indemnización, conforme a la elección de regularse por la presente Regulación, se considerará que cada Persona de Industria Regulada Cubierta ha concedido a Próspera un derecho de garantía de conformidad con el Código Comercial Uniforme de Próspera sobre el producto de su Póliza de Seguro Calificada, en caso de que exista la correspondiente cobertura bajo la misma.

Capítulo 2. Prestación de Servicios de Salud (Integrales)

Sección 1. Requisitos para la Prestación de Servicios de Salud (Integrales). Antes de iniciar la prestación de cualquiera de los Servicios de Salud (Integrales) previstos en la Sección 1(a) a la Sección 1(j) siguientes, el proveedor deberá solicitar al Consejo de Próspera o a su Comité de la Industria de la Salud designado, en su caso, la adopción de prácticas regulatorias óptimas para cada uno de dichos Servicios de Salud (Integrales), incluyendo en dicha petición ya sean las regulaciones sobre tratamientos relevantes para la Industria de la Salud aplicables de una jurisdicción nacional y subnacional designada dentro de las especificadas a continuación, como si operara en dicha jurisdicción fuera de Próspera, en su caso, o bien los protocolos de tratamiento aplicables aprobados y revisados por una Junta de Revisión Institucional, si procede, en virtud de los cuales el proveedor propone prestar servicios en la Industria de la Salud dentro de la jurisdicción de Próspera. Asimismo, el proveedor deberá demostrar ante el Consejo de Próspera, en la forma, medios y condiciones que éste establezca, la capacidad de cumplir con los requisitos aplicables que se detallan a continuación para cada uno de los Servicios de Salud (Integrales) incluidos en dicha petición:

(a) Para los *Servicios Médicos Convencionales*: todos los mandatos regulatorios relevantes para la Industria de la Salud que se aplicarían a las operaciones y actividades comerciales en la ubicación designada dentro de los Estados Unidos o la República de Honduras fuera de Próspera (incluyendo tanto la regulación general como la especial, como la regulación especial de la “Maquila”), incluyendo todos los mandatos regulatorios de cada órgano de gobierno nacional y subnacional para dicha ubicación, y de conformidad con los Estándares de la Comisión Conjunta para Centros de Cirugía Ambulatoria;

(b) Para la *Medicina Regenerativa y Terapias Celulares:* los tratamientos que hayan demostrado ser seguros y eficaces en aplicaciones previas en una población estadísticamente significativa o que estén aprobados actualmente por una Junta de Revisión Institucional de buena fe para la investigación;

(c) Para los *Tratamientos Alternativos contra el Cáncer*: los tratamientos que hayan demostrado ser seguros y eficaces en aplicaciones anteriores;

(d) Para las *Terapias Genéticas y con Plásmidos*: los protocolos de tratamiento que hayan sido revisados, aprobados y permanezcan en vigor por una Junta de Revisión Institucional de buena fe;

(e) Para la *Curación de Heridas*: todos los mandatos regulatorios relevantes a la Industria de la Salud que se aplicarían a las operaciones y actividades comerciales en una jurisdicción nacional y subnacional designada dentro de los Estados Unidos, incluyendo todos los mandatos regulatorios de cada órgano de gobierno nacional y subnacional para dicha ubicación, como si operara en esa jurisdicción fuera de Próspera;

(f) Protocolos de tratamiento para el trastorno de estrés postraumático y la lesión cerebral traumática que hayan demostrado ser seguros y eficaces en una población estadísticamente significativa o que se utilicen bajo la supervisión de una Junta de Revisión Institucional de buena fe. Estos protocolos incluirán ketamina (o similar) y/o ciertos psicodélicos seguros y naturales bajo supervisión médica.

(g) Para la *Operación de Laboratorios*: todos los mandatos regulatorios relevantes a la Industria de la Salud que se aplicarían a las operaciones y actividades comerciales en una jurisdicción nacional y subnacional designada dentro de los Estados Unidos, como si operara en esa jurisdicción fuera de Próspera.

(h) Para el *Procesamiento y la Fabricación:* todos los mandatos regulatorios relevantes a la Industria de la Salud que se aplicarían a las operaciones y actividades comerciales en una jurisdicción nacional y subnacional designada dentro de los Estados Unidos, como si operara en esa jurisdicción fuera de Próspera, y de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación de Tejidos U.S. 21 CFR 600, tal y como se establece en el Anexo D, para los productos definidos en 21 CFR 1271, §1271.3, con la excepción de informes, actividades de mercadeo y reclamaciones, presentaciones y auditorías.

(i) Para *Compuestos Farmacéuticos:* todos los mandatos regulatorios relevantes a la Industria de la Salud que se aplicarían a las operaciones y actividades comerciales en una jurisdicción nacional y subnacional designada dentro de los Estados Unidos, como si operara en esa jurisdicción fuera de Próspera, y de acuerdo con las normas de Buenas Prácticas de Fabricación vigentes de la USFDA en una sala blanca de preparación de compuestos USP, tal y como se establece en el Anexo F, con la excepción de los informes, actividades de mercadeo y reclamaciones, presentaciones y auditorías.

(j) Para *Operaciones Farmacéuticas:* todos los mandatos regulatorios relevantes a la Industria de la Salud que se aplicarían a las operaciones y actividades comerciales en una jurisdicción nacional y subnacional designada dentro de los Estados Unidos, como si operara en esa jurisdicción fuera de Próspera; con la excepción de los informes, actividades de mercadeo y reclamaciones, presentaciones y auditorías;

(k) Para *Investigaciones Médicas con Supervisión de una Junta de Revisión Institucional:* los protocolos de tratamiento aprobados y revisados por una Junta de Revisión Institucional, y de conformidad y de acuerdo con el Manual de Buenas Prácticas de Investigación Clínica de la OMS, tal y como se establece en el Anexo C, con la excepción de los informes, actividades de mercadeo y reclamaciones, presentaciones y auditorías, así como el uso terapéutico;

(l) Para la *Formación y Educación en Salud:* todos los mandatos regulatorios y el derecho procesal aplicable en Próspera de conformidad con el RCLC; y

(m) Para los *Servicios Relacionados de Venta y/o Distribución:* todos los mandatos regulatorios y el derecho procesal aplicable en Próspera de conformidad con el RCLC, en su caso.

Sección 2. Para la prestación simultánea de dos o más de los servicios señalados en este Capítulo, el solicitante deberá acreditar el cumplimiento de todos y cada uno de los requisitos aplicables a cada uno de los servicios que pretenda prestar.

Sección 3. Obligaciones de información. El Proveedor de Servicios de Salud deberá proporcionar a través de un documento de consentimiento informado, o de otra forma, a sus clientes y al público en general, para cada uno de los servicios que ofrezca y/o proporcione, cualquier información requerida por todos los mandatos regulatorios que se aplicarían a las operaciones y actividades comerciales en la ubicación designada dentro de los Estados Unidos, incluyendo todos los mandatos regulatorios de cada órgano de gobierno nacional y subnacional para dicha ubicación.

Sección 4. Gestión de residuos. La gestión de residuos, incluyendo las instalaciones de eliminación, transporte y almacenamiento de residuos no peligrosos y las instalaciones de eliminación, remediación, transporte y almacenamiento de residuos peligrosos y servicios relacionados, deberán cumplir con las normas aplicables establecidas por la República de Honduras para el control de residuos desde el momento en que se generan hasta su disposición final, como si operara en esa jurisdicción fuera de Próspera.

Sección 5. El PSG, en cualquier momento, sujeto a anulación por Norma, podrá suspender la autorización para realizar cualquiera de las actividades reguladas por la presente Regulación, respecto de cualquier entidad que no cumpla con los requisitos establecidos por las prácticas regulatorias óptimas aprobadas por el Consejo de Próspera, o su Comité de Salud, de conformidad con la presente Regulación para cada uno de dichos Servicios de Salud prestados para el ejercicio de la actividad respectiva. Lo anterior, sin perjuicio de las sanciones aplicables a la entidad por el incumplimiento correspondiente.

Sección 6. Deferencia a las Aseguradoras Calificadas. El PSG podrá deferir a las determinaciones, políticas y procedimientos de las Aseguradoras Calificadas en relación con los requisitos regulatorios del presente Capítulo.

Capítulo 3. Sanciones y cancelación de permiso de industria regulada.

Sección 1. Infracciones Graves. A los efectos de lo dispuesto en la presente Regulación, se considerarán infracciones graves de las Personas de Industria Regulada Cubiertas que elijan ser gobernadas por la presente Regulación: (a) prestar los servicios regulados por la presente Regulación sin haber cumplido previamente con los requisitos y condiciones establecidos para la prestación de los mismos; (b) remitir información malintencionadamente falsa al PSG; y (c) entregar información malintencionadamente falsa a los clientes o al público en general sobre los asuntos indicados en el Capítulo 2, Sección 3 de la presente Regulación.

Sección 2. Cancelación de Permisos. Sujeto a revisión de novo por parte del Proveedor de Servicios de Arbitraje predeterminado de Próspera o cualquier otro proveedor de servicios de resolución alternativa de conflictos acordado, el PSG podrá cancelar cualquier permiso y prohibir la continuación de las operaciones de cualquier Persona de Industria Regulada Cubierta que elija regirse por la presente Regulación en caso de incumplimiento grave de los mandatos y protocolos a los que se hace referencia en el Capítulo 2, Sección 1 de la presente Regulación, o que haya llevado a cabo actividades distintas de las reguladas por la presente Regulación.

Capítulo 4. Junta de Revisión Institucional: Supervisión médica de la investigación con seres humanos.

Sección 1. Objeto y ámbito de aplicación.

El objetivo del presente Capítulo es fomentar, en la medida en que sea compatible con la protección de la salud y la seguridad pública y con las normas éticas, el descubrimiento y desarrollo de productos, dispositivos, productos biológicos, productos farmacéuticos, terapias génicas, productos naturales y procedimientos útiles relacionados con la medicina, la cirugía y la asistencia sanitaria destinados al uso humano y, a tal fin, mantener una libertad óptima para los investigadores científicos en su búsqueda de este objetivo. Este propósito puede lograrse mediante la utilización de una Junta de Revisión Institucional establecida que reconozca la necesidad de una investigación ética propuesta por patrocinadores y/o investigadores responsables para llevar a los consumidores productos establecidos seguros y eficaces en un plazo razonable.

(a) Se exige a los patrocinadores que sometan las investigaciones propuestas a la revisión y aprobación de la Junta de Revisión Institucional o del Comité de Ética Independiente ("CEI") antes de comenzar los ensayos o estudios clínicos.

(b) El presente Capítulo exige el cumplimiento del Manual de Directrices de Buenas Prácticas Clínicas ("BPC") de la OMS con la adición de una versión adaptada del 21 CFR 812.7 de la FDA (Anexo A) para abordar y permitir, en todas las investigaciones en seres humanos, los estudios y ensayos financiados por los participantes. La presente Regulación permite además la comercialización posterior a la fase I de productos y servicios una vez que la seguridad haya sido oficialmente determinada y aceptada por una Junta de Revisión Institucional o CEI de buena fe.

(c) El presente Capítulo exige el cumplimiento del CFR 812.28 (Anexo B) de la FDA de EE.UU., cuando proceda, únicamente con el fin de realizar ensayos y estudios clínicos en el extranjero para determinados dispositivos y solicitudes previas a la comercialización aplicables con el fin de proporcionar a los Patrocinadores e Investigadores la orientación sólida necesaria para presentar los resultados ante la FDA de EE.UU. u otro organismo autorizado. Debido a las múltiples referencias cruzadas dentro de 812.28, todo el cuerpo de CFR 812 se ha presentado SÓLO como referencia.

(d) El presente Capítulo está diseñado para garantizar la integridad en la investigación y la seguridad para los pacientes, mitigando al mismo tiempo los costosos, prohibitivos y largos requisitos burocráticos de los procedimientos de investigación médica exigidos actualmente en EE.UU. y otros países.

(e) Junta de Revisión Institucional: El propósito de esta sección es utilizar una Junta de Revisión Institucional establecida para que sirva como órgano rector responsable de revisar, aprobar o rechazar, y supervisar la investigación con seres humanos, para incluir, pero no limitarse a, estudios piloto iniciales, ensayos clínicos, estudios clínicos y/o estudios de casos de empresas médicas y relacionadas con la salud que participen en investigaciones con seres humanos. "Empresas médicas y relacionadas con la salud" incluirá, pero no se limitará a, productos médicos convencionales, quirúrgicos, farmacéuticos, de medicina regenerativa, terapia génica, productos naturales, dispositivos, tópicos, suplementos y biológicos.

(f) La Junta de Revisión Institucional deberá aplicar las regulaciones, normas y directrices establecidas por el Manual de Directrices de la OMS para la BPC en esta propuesta para garantizar la seguridad, la calidad y las prácticas éticas en el campo médico en el marco de la presente Regulación.

Sección 2. Composición de la Junta de Revisión Institucional.

(a) La Junta de Revisión Institucional podrá estar compuesta por personas con experiencia en diversas disciplinas médicas, incluidos, entre otros, profesionales médicos, administradores de atención médica, profesionales del derecho y defensores de los pacientes.

(b) Siempre y cuando no se determine por decisión final del Proveedor de Servicios de Arbitraje predeterminado, u otro servicio o institución de resolución de disputas que tenga jurisdicción sobre el asunto, que no cumple con las Normas de Próspera, la JRI de la Fundación Internacional GARM es designada como la Junta de Revisión Institucional oficial responsable de supervisar las actividades de las compañías, patrocinadores, investigadores y profesionales médicos que operan bajo la presente Regulación.

(c) Los miembros de la Junta de Revisión Institucional podrán ser nombrados por los asociados de la Fundación Internacional GARM y/o propuestos por Próspera considerando sus calificaciones, experiencia y reputación en el campo médico.

(d) La JRI de la Fundación Internacional GARM otorgará un puesto a un representante designado por Próspera.

Sección 3. Facultades y responsabilidades de la Junta de Revisión Institucional.

(a) Desarrollar e implementar políticas, regulaciones y directrices para regir las actividades de investigación de las empresas y profesionales médicos y afines que operen bajo la presente Regulación con fines de investigación en seres humanos.

(b) Llevar a cabo inspecciones, auditorías y evaluaciones periódicas de las investigaciones en seres humanos para garantizar el cumplimiento de las regulaciones, normas y directrices establecidas.

(c) Revisar y aprobar las solicitudes de licencias, permisos, certificaciones y registros requeridos para las empresas y profesionales médicos que soliciten proyectos de investigación bajo la presente Regulación; la Junta de Revisión Institucional tiene la autoridad de subcontratar dicha investigación y acreditación a través de una empresa de acreditación de terceros establecida y de buena reputación ubicada en los EE.UU. u otro territorio pertinente.

(d) Investigar quejas, violaciones éticas, casos de mala praxis y otras conductas indebidas por parte de empresas y profesionales médicos que participen en investigaciones en seres humanos en virtud de la presente Regulación y tomar las medidas disciplinarias apropiadas según sea necesario.

(e) Colaborar con las autoridades pertinentes de Próspera para promover las mejores prácticas, la investigación y los avances en el campo médico.

(f) Proporcionar orientación, apoyo y educación a las empresas y a los profesionales médicos para mejorar su conocimiento y cumplimiento de las regulaciones y normas relevantes para la presente Regulación.

(g) Mantener una base de datos de acceso público de empresas y profesionales médicos con licencia, junto con información relevante sobre sus calificaciones, certificaciones e historial disciplinario que participen en investigaciones bajo la presente Regulación.

Sección 4. Reuniones y proceso de toma de decisiones.

(a) La Junta de Revisión Institucional celebrará reuniones periódicas, trimestrales como mínimo, para debatir asuntos relacionados con la regulación y supervisión de patrocinadores y profesionales y para revisar nuevas solicitudes con fines de investigación.

(b) La Junta de Revisión Institucional tiene establecido un proceso de toma de decisiones, que puede incluir votación, consenso u otros mecanismos apropiados, para garantizar la eficacia de la toma de decisiones y la rendición de cuentas.

Sección 5. Informes y rendición de cuentas.

(a) La Junta de Revisión Institucional presentará informes periódicos al Consejo de Próspera describiendo sus actividades, conclusiones, cambios en sus miembros y permisos/licencias concedidos o revocados.

(b) La Junta de Revisión Institucional mantendrá la transparencia y la rendición de cuentas en sus operaciones, asegurando que sus decisiones, acciones y procesos estén sujetos a revisión y escrutinio por parte de la autoridad de Próspera.

Sección 6. Financiación y recursos

(a) La JRI de la Fundación Internacional GARM será provista por Personas de Industria Regulada Cubiertas con recursos financieros, de personal e infraestructura adecuados para llevar a cabo sus funciones de manera efectiva.

(b) El financiamiento de la Junta de Revisión Institucional provendrá de tarifas y multas cobradas a empresas y profesionales médicos que soliciten y participen en actividades de investigación.

Capítulo 5. Disposiciones finales.

Sección 1. La fecha de entrada en vigor de la *Regulación de Servicios de Salud A de Próspera* será la fecha en que se publique, tras su promulgación de acuerdo con lo dispuesto en la Carta de Próspera.

Sección 2. A partir de la fecha de entrada en vigor, en lo que respecta a las Personas de Industria Regulada Cubiertas que elijan ser reguladas por la misma, la presente *Regulación de Servicios de Salud A de Próspera* controlará y sustituirá, en la medida de cualquier incoherencia, a cualquier Norma o Acción Administrativa que aborde los asuntos contemplados en la misma y que haya sido adoptada previamente por Próspera en la medida en que sea coherente con la jerarquía entre las Normas.

Sección 3. La presente *Regulación de Servicios de Salud A de Próspera* será, en la máxima medida autorizada por la Ley Orgánica de las ZEDE y en concordancia con la jerarquía entre las Normas, la única y exclusiva autoridad jurídica sobre su materia en el ámbito espacial de competencia de Próspera.

Sección 4. Las leyes y normas extranjeras incorporadas como referencia serán revisadas cada cinco (5) años a partir de su fecha de entrada en vigor por el Consejo de Fiduciarios y el Secretario Técnico (o un Comité

del Consejo en el que se delegue dicha responsabilidad) y la presente Regulación se actualizará mediante modificaciones para incluir la versión más reciente de las mismas, a menos que el Consejo determine lo contrario por Acción del Consejo.

ANEXO A

Adaptaciones al US 21 CFR 812.7

Prohibición de promoción y otras prácticas relativas a estudios y ensayos clínicos con seres humanos en Próspera

Un promotor, investigador o cualquier persona que actúe para o en nombre de un promotor o investigador **no podrá:**

(a) Promover o probar la comercialización de un producto o protocolo en investigación, hasta después de que una Junta de Revisión Institucional/CEI haya determinado oficialmente la seguridad relativa del producto o protocolo en investigación; específicamente que los beneficios del producto o protocolo pueden superar cualquier riesgo asociado al tratamiento.

(b) Comercializar un producto o protocolo en investigación cobrando a los sujetos o investigadores de un producto o protocolo un **precio superior al necesario para recuperar los costos de fabricación, investigación, desarrollo y manipulación.**

(c) Declarar que un dispositivo, producto o protocolo en investigación es seguro o eficaz para los fines para los que se está investigando antes de la finalización de los estudios de Fase I que hayan sido aceptados por una Junta de Revisión Institucional/CEI como seguros, o hasta que un estudio demuestre su eficacia en las Fases II y III, o en estudios futuros.

(d) Hacer afirmaciones de eficacia en un proceso de comercialización que no estén respaldadas por la documentación final de las Fases II o III.

ANEXO B

La JRI de la Fundación Internacional GARM lleva a cabo ensayos clínicos que permiten, entre otras cosas:

§ 812.28 Aceptación de datos procedentes de investigaciones clínicas realizadas fuera de Estados Unidos (relativo a Dispositivos)

(a) *Aceptación de datos de investigaciones clínicas realizadas fuera de los Estados Unidos para respaldar una IDE o una solicitud o presentación de comercialización de un dispositivo (una solicitud en virtud de la sección 515 o 520(m) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, una presentación de notificación previa a la comercialización en virtud de la sección 510(k) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, o una solicitud de clasificación De Novo en virtud de la sección 513(f)(2) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos).* La FDA aceptará información sobre una investigación clínica realizada fuera de los Estados Unidos para respaldar una IDE o una solicitud o presentación de comercialización de un dispositivo si la investigación está bien diseñada y realizada y se cumplen las siguientes condiciones:

(1) Se proporciona una declaración de que la investigación se llevó a cabo de acuerdo con las buenas prácticas clínicas (BPC). A los efectos de esta sección, las BPC se definen como una norma para el diseño, la realización, el desempeño, la supervisión, la auditoría, el registro, el análisis y la presentación de informes de las investigaciones clínicas, de forma que se garantice que los datos y los resultados son creíbles y precisos y que se protegen los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos. Las BPC incluyen la revisión y aprobación (o la emisión de una opinión favorable) por parte de un comité de ética independiente (CEI) antes de iniciar una investigación, la revisión continua de una investigación en curso por parte de un CEI, y la obtención y documentación del consentimiento informado libremente otorgado del sujeto (o de un representante legalmente autorizado del sujeto, si éste no puede dar su consentimiento informado) antes de iniciar una investigación. Las BPC no exigen el consentimiento informado en situaciones que pongan en peligro la vida del sujeto cuando el CEI que revisa la investigación considere, antes de iniciar la investigación, que el consentimiento informado no es factible y que las condiciones presentes se ajustan a las descritas en § 50.23 o § 50.24(a) de este capítulo, o que las medidas descritas en el protocolo o en otro lugar protegerán los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos.

(2) Además de la información requerida en otras partes de las partes 807, 812 y 814 de este capítulo, según proceda, se presenta la información del párrafo (b) de esta sección, como sigue:

(i) Para una investigación de un dispositivo de riesgo significativo, tal como se define en la § 812.3(m), se presenta la información de soporte descrita en el párrafo (b) de esta sección.

(ii) En el caso de una investigación de un dispositivo que no sea un dispositivo de riesgo significativo, se presentará la información de soporte descrita en los párrafos (b)(1), (4), (5), (7) a (9) y (11) de esta sección, y la información de soporte descrita en el párrafo (b)(10) de esta sección y la justificación para determinar que la investigación se refiere a un dispositivo que no es un dispositivo de riesgo significativo se pondrán a disposición de la agencia para su revisión a petición de la FDA.

(iii) En el caso de una investigación sobre un dispositivo que cumpla los criterios de exención establecidos en la § 812.2 (c), la información de soporte descrita en los párrafos (b)(1), (4), (5), (7) a (11) de esta sección y los motivos por los que se determina que la investigación cumple los criterios de exención establecidos en § 812.2 (c) se pondrán a disposición de la FDA para su revisión a petición de ésta.

(3) La FDA puede validar los datos de la investigación mediante una inspección in situ, o por otros medios apropiados, si la agencia lo considera necesario.

(b) *Información de soporte.* Un patrocinador o solicitante que presente datos de una investigación clínica realizada fuera de los Estados Unidos para respaldar una solicitud o presentación IDE o una solicitud de comercialización de un dispositivo, además de la información requerida en otras partes de las partes 807, 812 y 814 de este capítulo, según corresponda, deberá proporcionar una descripción de las medidas que el patrocinador o solicitante tomó para garantizar que la investigación se ajustara a las BPC según lo descrito en el párrafo (a)(1) de esta sección. No es necesario que la descripción duplique la información ya presentada en la solicitud o presentación. En su lugar, la descripción debe proporcionar la siguiente información, tal como se especifica en el párrafo (a)(2) de esta sección, o una referencia cruzada a otra sección de la solicitud o presentación donde se encuentre la información:

(1) Los nombres de los investigadores y los nombres y direcciones de las instalaciones y centros de investigación donde se conservan los registros relativos a la investigación;

(2) Las cualificaciones del investigador;

(3) Una descripción de la(s) instalación(es) de investigación;

(4) Un resumen detallado del protocolo y de los resultados de la investigación y, en caso de que la FDA lo solicite, los expedientes de los casos conservados por el investigador o datos adicionales sobre los antecedentes, como registros hospitalarios u otros registros institucionales;

(5) Ya sea una declaración de que el dispositivo utilizado en la investigación realizada fuera de Estados Unidos es idéntico al dispositivo objeto de la presentación o solicitud, o bien una descripción detallada del dispositivo y de cada componente importante (incluidos todos los materiales y especificaciones), ingrediente, propiedad y principio de funcionamiento del dispositivo utilizado en la investigación realizada fuera de Estados Unidos y una comparación con el dispositivo objeto de la presentación o solicitud que indique en qué se

parece y/o en qué se diferencia el dispositivo utilizado en la investigación del dispositivo objeto de la presentación o solicitud;

(6) Si la investigación pretende respaldar la seguridad y eficacia de un dispositivo, una discusión que demuestre que los datos y la información constituyen pruebas científicas válidas en el sentido de la § 860.7 de este capítulo;

(7) El nombre y la dirección del CEI que revisó la investigación y una declaración de que el CEI cumple la definición de la § 812.3(t). El patrocinador o solicitante deberá mantener registros que respalden dicha declaración, incluidos registros que describan las cualificaciones de los miembros del CEI, y ponerlos a disposición de la agencia para su revisión previa solicitud;

(8) Un resumen de la decisión del CEI de aprobar o modificar y aprobar la investigación, o de emitir un dictamen favorable;

(9) Una descripción de cómo se obtuvo el consentimiento informado;

(10) Una descripción de los incentivos que, en su caso, se ofrecieron a los sujetos para que participaran en la investigación;

(11) Una descripción de cómo el patrocinador o patrocinadores monitorearon la investigación y se aseguraron de que ésta se llevara a cabo de forma coherente con el protocolo; y

(12) Una descripción de cómo se capacitó a los investigadores para cumplir con las BPC (tal y como se describe en el párrafo (a)(1) de esta sección) y para llevar a cabo la investigación de acuerdo con el protocolo, y una declaración sobre si se obtuvieron compromisos por escrito por parte de los investigadores para cumplir con las BPC y el protocolo. El patrocinador o solicitante deberá conservar todos los compromisos escritos firmados por los investigadores y ponerlos a disposición de la agencia para su revisión previa solicitud.

(c) *Renuncias*.

(1) Un patrocinador o solicitante puede pedir a la FDA que renuncie a cualquier requisito aplicable en virtud de los párrafos (a)(1) y (b) de esta sección. Una solicitud de renuncia puede presentarse en una IDE o en una enmienda o suplemento de una IDE, en una solicitud o presentación de comercialización de un dispositivo (una solicitud conforme a la sección 515 o 520(m) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, una presentación de notificación previa a la comercialización conforme a la sección 510(k) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, o una solicitud de clasificación De Novo conforme a la sección 513(f)(2) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos) o en una enmienda o suplemento de una solicitud o presentación de comercialización de un dispositivo, o en una presentación previa. Una solicitud de renuncia debe contener al menos uno de los siguientes elementos:

(i) Una explicación de por qué el cumplimiento del requisito por parte del patrocinador o solicitante es innecesario o no puede lograrse;

(ii) Una descripción de una presentación o curso de acción alternativo que satisfaga el propósito del requisito; u

(iii) Otros datos que justifiquen la renuncia.

(2) La FDA podrá conceder una renuncia si considera que hacerlo redundaría en beneficio de la salud pública.

(d) *Registros.* Un patrocinador o solicitante deberá conservar los registros exigidos por esta sección para una investigación clínica realizada fuera de los Estados Unidos de la siguiente manera:

(1) Si la investigación se presenta en apoyo de una IDE, durante 2 años tras la terminación o finalización de la IDE; y

(2) Si la investigación se presenta como soporte de una solicitud de aprobación previa a la comercialización, un aviso de finalización de un protocolo de desarrollo de producto, una solicitud de exención de dispositivo humanitario, una presentación de notificación previa a la comercialización o una solicitud de clasificación De Novo, durante 2 años después de una decisión de la agencia sobre dicha presentación o solicitud.

(e) *Investigaciones clínicas realizadas fuera de los Estados Unidos que no cumplan las condiciones.* En el caso de las investigaciones clínicas realizadas fuera de los Estados Unidos que no cumplan las condiciones establecidas en el párrafo (a) de esta sección, la FDA podrá aceptar la información de dichas investigaciones clínicas para respaldar una IDE o una solicitud o presentación de comercialización de un dispositivo si la FDA considera que los datos y resultados de dicha investigación clínica son creíbles y exactos y que se han protegido adecuadamente los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos.

ANEXO C

Introducción

Las Buenas Prácticas de Investigación Clínica (BPC) son un proceso que incorpora normas de calidad éticas y científicas establecidas para el diseño, la realización, el registro y la notificación de las investigaciones clínicas en las que participan seres humanos. El cumplimiento de las BPC ofrece la garantía pública de protección y respeto de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de la investigación, en consonancia con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y otras directrices éticas reconocidas internacionalmente, y asegura la integridad de los datos de la investigación clínica. La realización de una investigación clínica es compleja, y esta complejidad se ve agravada por la necesidad de involucrar a una serie de personas con diferentes conocimientos, que deben desempeñar sus tareas con destreza y eficacia.
La responsabilidad de las BPC la comparten todas las partes implicadas, incluidos los patrocinadores, los investigadores y el personal del sitio, las organizaciones de investigación por contrato (CRO, por sus siglas en inglés), los comités de ética, las autoridades reguladoras y los sujetos de la investigación.

Antecedentes

A efectos del presente manual, una definición general de investigación con seres humanos es la siguiente:
“Cualquier propuesta relacionada con seres humanos, incluidos voluntarios sanos, que no pueda considerarse un elemento de gestión clínica o práctica de salud pública aceptada y que implique
(i) una intervención u observación física o psicológica, o
(ii) la recolección, almacenamiento y difusión de información relativa a las personas. Esta definición se refiere no sólo a los ensayos planificados en los que participan seres humanos, sino también a la investigación en la que se manipulan factores ambientales de tal manera que podrían exponer incidentalmente a las personas a riesgos indebidos”. (Organización Mundial de la Salud, Gobernanza, normas y procedimientos, Manual XVII de la OMS).

Antes de que los productos médicos puedan introducirse en el mercado o en los programas de salud pública, deben someterse a una serie de investigaciones diseñadas para evaluar la seguridad y la eficacia dentro de los parámetros de toxicidad, potencia, determinación de la dosis y condiciones de campo. Debe documentarse toda la información sobre las indicaciones terapéuticas, el método de administración y dosificación, las contraindicaciones, las advertencias, las medidas de seguridad, las precauciones, interacciones, efectos en las poblaciones destinatarias e información sobre seguridad.

Durante el proceso de investigación y desarrollo clínico, la mayoría de los productos médicos sólo habrán sido sometidos a pruebas de seguridad y eficacia a corto plazo en un número limitado de individuos cuidadosamente seleccionados. En algunos casos, tan sólo 100, y raramente más de 5000 sujetos, habrán recibido el producto antes de su aprobación para la comercialización. Dadas estas circunstancias, y dado que la decisión de autorizar la comercialización de un nuevo producto tiene una importancia tan amplia para la salud pública, el

proceso y los datos de los ensayos clínicos deben ajustarse a normas rigurosas para garantizar que las decisiones se basen en datos de la máxima calidad e integridad.

A principios de la década de 1960, surgió una preocupación generalizada sobre la seguridad y el control de los medicamentos en proceso de investigación y el proceso de investigación clínica entre los miembros de la profesión médica, la comunidad científica, las autoridades reguladoras y el público en general. En 1968, la OMS convocó un Grupo Científico sobre Principios para la Evaluación Clínica de Medicamentos. El Grupo Científico se encargó de revisar y formular principios para la evaluación clínica de medicamentos, tanto nuevos como ya comercializados, incluyendo consideraciones para nuevas indicaciones o formas de dosificación de productos comercializados y nuevos productos combinados. En 1975, se convocó a otro Grupo Científico de la OMS para considerar específicamente todos los aspectos de la evaluación y prueba de medicamentos y para formular propuestas y guías para la investigación en el campo del desarrollo de medicamentos. Estos informes constituyeron la base de las "Directrices de buenas prácticas clínicas (BPC) para ensayos con productos farmacéuticos" de la OMS, publicadas en 1995, así como muchas directrices nacionales e internacionales que se han elaborado posteriormente, entre ellas:

- la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) E6, "Buenas prácticas clínicas: Guía consolidada" (1996)
- la Organización Internacional de Normalización (ISO, por sus siglas en inglés), "Investigación clínica de productos médicos para seres humanos, Parte 1 (Requisitos generales) y Parte 2 (Planes de investigación clínica)" (2001).
- la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Red Panamericana de Armonización Regulatoria de Medicamentos (PANDRH, por sus siglas en inglés). "Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas" (2005).

La realización de investigaciones clínicas de acuerdo con los principios de BPC ayuda a garantizar que los participantes en la investigación clínica no estén expuestos a riesgos indebidos y que los datos generados por la investigación sean válidos y precisos. Al proporcionar una base, tanto para la integridad científica y ética de la investigación con seres humanos, como para la generación de observaciones válidas y documentación sólida de los hallazgos, las BPC no sólo sirven a los intereses de las partes que participan activamente en el proceso de investigación, sino que también protege los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos y garantiza que las investigaciones sean científicamente sólidas y promuevan los objetivos de salud pública.

Objetivos de este manual

Los objetivos de este Manual de BPC de la OMS son los siguientes:

- apoyar y promover la consecución de una norma unificada de aplicación mundial para la realización de todos los estudios de investigación clínica en seres humanos;
- ofrecer una visión general y consejos prácticos sobre la aplicación y puesta en práctica de los principios internacionalmente aceptados para las BPC y la investigación clínica en seres humanos;

- proporcionar una herramienta educativa y de referencia para cualquier persona interesada en la investigación clínica, o que tenga la intención de dedicarse a ella, o que ya participa activamente en ella, proporcionando los antecedentes y conocimientos necesarios sobre las razones de los requisitos de las BPC y su aplicación eficaz;
- ayudar a los editores a evaluar la aceptabilidad de los informes de investigación para su publicación, y a los reguladores a evaluar la aceptabilidad de cualquier estudio que pueda afectar al uso o a las condiciones de registro de un producto médico.

Este manual puede ser adoptado o referenciado por los Estados Miembros de la OMS. En los casos en que no existan reglamentos o requisitos nacionales o sea necesario complementarlos, las autoridades de regulación pertinentes podrán designar o adoptar estos principios y normas de BPC. Cuando las normas nacionales o internacionales adoptadas sean más exigentes que las BPC de la OMS, deberán prevalecer las primeras.

Otros organismos nacionales e internacionales, como la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Organización Internacional de Normalización (ISO), el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, por sus siglas en inglés), la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA, por sus siglas en inglés) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), también ofrecen orientación sobre diversos aspectos de la investigación clínica. (Véase las referencias).

Ámbito de aplicación de este manual

En este manual se definen catorce principios de BPC y se ofrece orientación y asistencia para su aplicación y puesta en práctica por todas las partes implicadas en el proceso de investigación clínica. Al describir cada principio, el manual articula los procesos y sistemas de investigación que deben establecerse y, dentro de ellos, las funciones y responsabilidades de las distintas partes interesadas (en particular, patrocinadores, investigadores, comités de ética y autoridades reguladoras) que participan en la realización de estudios de investigación clínica y médica.

En la medida de lo posible, los principios de las BPC deben aplicarse en general a toda la investigación clínica en seres humanos, y no sólo a la investigación con productos farmacéuticos u otros productos médicos. Aquí se incluyen:

- estudios de un proceso fisiológico, bioquímico o patológico, o de la respuesta a una intervención específica, ya sea física, química o psicológica, en sujetos sanos o en pacientes;
- estudios controlados de medidas de diagnóstico, preventivas o terapéuticas, diseñados para demostrar una respuesta específica generalizable a estas medidas en un contexto de variación biológica individual;
- estudios diseñados para determinar las consecuencias para las personas y las comunidades de medidas preventivas o terapéuticas específicas;
- estudios sobre el comportamiento humano relacionado con la salud en diversas circunstancias y entornos;
- estudios que emplean la observación o la intervención física, química o psicológica. Dichos estudios pueden generar registros o hacer uso de registros existentes que contengan información

biomédica o de otro tipo sobre individuos que pueden o no ser identificables a partir de los registros o la información. El uso de dichos registros y la protección de la confidencialidad de los datos obtenidos a partir de ellos se tratan en las "Directrices internacionales para la revisión ética de los estudios epidemiológicos" (CIOMS, 1991, actualmente en proceso de actualización).

Aunque algunos principios de las BPC pueden no aplicarse a todos los tipos de investigación en seres humanos, se recomienda encarecidamente tener en cuenta estos principios siempre que sean aplicables, como medio de garantizar una realización ética, metodológicamente sólida y precisa de la investigación en seres humanos.

Visión general del proceso de investigación clínica

En esta sección se describen las actividades clave implicadas en la realización de un ensayo clínico. Muestra una secuencia posible en la que pueden ocurrir estas actividades; otras secuencias (por ejemplo, la realización simultánea de una o más actividades) también son aceptables. Múltiples partes son responsables del éxito de estas actividades y procedimientos; las responsabilidades individuales de investigadores, patrocinadores, comités de ética y autoridades reguladoras serán el tema de secciones posteriores de este Manual.

Las actividades clave del ensayo incluyen:

1. Elaboración del protocolo del ensayo

En el marco de las BPC, los ensayos clínicos deben describirse en un protocolo claro y detallado. El patrocinador, a menudo tras consultar con uno o más investigadores clínicos, suele diseñar el protocolo del estudio; los investigadores clínicos también pueden diseñar e iniciar estudios clínicos, como patrocinadores-investigadores. Los conceptos de identificación de riesgos, diseño del estudio, grupos de control y metodología estadística son fundamentales para la elaboración del protocolo. El patrocinador y el(los) investigador(es) clínico(s) deben conocer las leyes o normativas nacionales o locales relativas al diseño, inicio y realización del estudio.

2. Desarrollo de procedimientos operativos estándar (POE)

Todas las partes que supervisan, llevan a cabo, o apoyan la investigación clínica (es decir, patrocinadores, investigadores clínicos, Comités de Ética Independientes/Juntas de Revisión Institucional [CEI/JRI], las organizaciones de investigación por contrato (CRO, por sus siglas en inglés), deben desarrollar y seguir procedimientos operativos estándar (POE) por escrito que definan las responsabilidades, los registros y los métodos que se utilizarán para las actividades relacionadas con el estudio.
Véanse los principios de BPC de la OMS 6: Cumplimiento del protocolo; 7: Consentimiento informado; 11: Registros; 12: Confidencialidad/ Privacidad; y 14: Sistemas de calidad.

Los patrocinadores deben considerar la preparación de POE que incluyan:

- desarrollar y actualizar el protocolo, el manual del investigador, los formularios de informe de casos (FIC) y otros documentos relacionados con el estudio;

- la adquisición de suministros, el envío, la manipulación y hacer un recuento de todos los suministros del medicamento en investigación;
- estandarizar las actividades de los patrocinadores y el personal del estudio (por ejemplo, revisión de los informes de efectos adversos por expertos médicos; análisis de datos por estadísticos);
- estandarizar las actividades de los investigadores clínicos para garantizar que los datos de los ensayos se recogen con exactitud;
- monitoreo, para garantizar que los procesos se siguen de forma coherente y que las actividades se documentan de forma coherente;
- auditoría, para determinar si el monitoreo se lleva a cabo adecuadamente y los sistemas de control de calidad son operativos y eficaces.

Del mismo modo, los investigadores clínicos deben considerar el desarrollo de POE para los procedimientos comunes relacionados con el ensayo que no se abordan en el protocolo. Éstos pueden incluir, entre otros, los siguientes: comunicación con el CEI/JRI; obtención y actualización del consentimiento informado; notificación de acontecimientos adversos; preparación y mantenimiento de registros adecuados; administración del medicamento en investigación; y contabilización y eliminación del medicamento en investigación.

Los CEI/JRI deben desarrollar y seguir procedimientos por escrito para sus operaciones, incluyendo, pero no limitándose a: requisitos de membresía; revisión inicial y continua; comunicación con el(los) investigador(es) y la institución; y minimización o eliminación de conflictos de interés.

Los reguladores deben considerar el desarrollo de procedimientos escritos para las actividades relacionadas con la regulación de la investigación clínica. Éstos pueden incluir, entre otras cosas: la revisión de las solicitudes y los informes de seguridad; la realización de inspecciones de BPC (cuando proceda) y la comunicación de las conclusiones a las partes inspeccionadas; y el establecimiento de una infraestructura para el debido proceso y la imposición de sanciones a las partes que infrinjan la legislación o los reglamentos nacionales/locales.

3. Desarrollo de sistemas y herramientas de apoyo

Los sistemas y herramientas de apoyo adecuados facilitan la realización del estudio y la recopilación de los datos requeridos por el protocolo. Los sistemas y herramientas de apoyo incluyen, entre otros, los documentos de información relacionados con el ensayo (por ejemplo, el manual del investigador, los formularios de informe de caso [FIC], las listas de comprobación, los diagramas de flujo del estudio, los registros de recuento de fármacos; véase el Proceso general 4: Generación y aprobación de documentos de información relacionados con el ensayo), el hardware y software informáticos, los diarios electrónicos de los pacientes y otros equipos especializados.

Por lo general, el patrocinador es responsable de desarrollar, mantener, modificar y garantizar la disponibilidad de sistemas y herramientas de apoyo para llevar a cabo el ensayo y recopilar y notificar los datos necesarios.

Por ejemplo, el patrocinador puede plantearse desarrollar/ diseñar/ proporcionar/ designar:

- equipo de diagnóstico o de laboratorio requerido por el protocolo del estudio, y procedimientos/calendarios para el mantenimiento del equipo de acuerdo con las especificaciones del fabricante;
- sistemas informáticos (hardware y software) que se utilizarán en el ensayo clínico (por ejemplo, software estadístico o de otro tipo, diarios electrónicos de pacientes, codificación de datos personales), y sistemas de validación de software, según sea necesario;
- fax u otros equipos de comunicación para facilitar la notificación de acontecimientos adversos graves;
- información y herramientas de formación para investigadores clínicos y personal de los centros.

4. Generación y aprobación de los documentos relacionados con los ensayos

La elaboración de documentos relacionados con el ensayo puede facilitar la realización del estudio, la recopilación y notificación de datos relacionados con el estudio y el análisis de los resultados del estudio.

Por lo general, el patrocinador elabora, diseña y proporciona diversos formularios y listas de comprobación estandarizados para ayudar al investigador clínico y a su personal a recopilar y notificar los datos exigidos por el protocolo.

Algunos ejemplos de documentos de información sobre ensayos son, entre otros:

- manual del investigador;
- listas de comprobación para identificar y documentar los pasos necesarios para cada una de las diversas actividades del ensayo clínico (por ejemplo, selección del investigador, solicitudes y autorizaciones, seguimiento, notificación y evaluación de acontecimientos adversos, análisis de datos provisionales);
- Formularios de recuento de los suministros en investigación para documentar la cantidad y el origen del producto en investigación enviado y recibido, la cantidad dispensada a los sujetos y la devolución/destrucción, según proceda, de cualquier producto no utilizado;
- Registros de firmas y otros formularios para documentar quién realiza las actividades, cuándo y la secuencia en que se llevan a cabo;
- Formularios de informe de casos (FIC) para cada visita programada del estudio con el fin de recopilar todos los datos necesarios recopilados y notificados para cada sujeto;
- documentos de consentimiento informado;
- formularios de notificación de acontecimientos adversos o de seguridad;
- formularios administrativos para el seguimiento de los fondos y gastos de investigación;
- formularios para revelar información sobre los intereses financieros, de propiedad o de otro tipo del investigador en el producto objeto de estudio, de acuerdo con la legislación o normativa nacional/local;
- formatos para los informes de las visitas de control;
- formatos para los informes de situación, los informes anuales y los informes finales de los estudios.

5. Selección de los centros de ensayo y selección de investigadores y personal del estudio debidamente calificados, capacitados y experimentados.

Los investigadores clínicos deben estar calificados y disponer de recursos suficientes y de personal debidamente capacitado para llevar a cabo la investigación y conocer el entorno nacional y las circunstancias del centro y de la población o poblaciones del estudio. Los patrocinadores deberán revisar los requisitos del protocolo del estudio para determinar el tipo o tipos de conocimientos especializados necesarios e identificar a los investigadores clínicos que posean los conocimientos médicos particulares necesarios para llevar a cabo el estudio y que tengan conocimientos, capacitación y experiencia en la realización de ensayos clínicos y en la protección de seres humanos.

6. Revisión del comité ético y aprobación del protocolo

En el marco de las BPC, los estudios deben ser revisados y recibir la aprobación/opinión favorable de un Comité de Ética Independiente (CEI)/Junta de Revisión Institucional (JRI) antes de inscribir a los sujetos del estudio.

Por lo general, el investigador asume la responsabilidad de obtener la revisión del protocolo del estudio por parte del CEI/JRI. Las copias de cualquier aprobación/opinión favorable se entregan al patrocinador.

7. Revisión por parte de las autoridades reguladoras

En el marco de las BPC, los estudios deben someterse a revisión por parte de la(s) autoridad(es) reguladora(s) para el uso del producto o intervención en investigación en sujetos humanos y para garantizar que el estudio está diseñado adecuadamente para cumplir sus objetivos declarados, de acuerdo con la legislación y normativa nacional/regional/local.

Por lo general, el patrocinador es responsable de garantizar que la(s) autoridad(es) reguladora(s) competente(s) revise(n) y conceda(n) las autorizaciones necesarias para el estudio antes de que éste pueda llevarse a cabo. El patrocinador también deberá inscribir el ensayo en los registros de ensayos clínicos aplicables y/o exigidos.

8. Inscripción de sujetos en el estudio: reclutamiento, elegibilidad y consentimiento informado
El investigador clínico es el principal responsable de reclutar a los sujetos, garantizar que sólo se inscriban en el estudio los sujetos elegibles y obtener y documentar el consentimiento informado de cada sujeto. De acuerdo con las BPC, debe obtenerse el consentimiento informado de cada sujeto del estudio antes de inscribirlo en el estudio o de realizar cualquier procedimiento específico del estudio.

9. Producto(s) en investigación: calidad, manipulación y contabilidad
La calidad del producto en investigación se garantiza mediante el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y la manipulación y el almacenamiento del producto de acuerdo con las especificaciones de fabricación y el protocolo del estudio. Las BPC exigen que los

patrocinadores controlen el acceso al producto en investigación y también deben documentar la(s) cantidad(es) producida(s), a quién se envía el producto y la disposición (por ejemplo, devolución o eliminación) de cualquier suministro no utilizado. La BPC también requieren que los investigadores controlen la recepción, administración y eliminación del producto en investigación.

10. Obtención de datos del ensayo: realización del ensayo
La investigación debe llevarse a cabo de acuerdo con el protocolo aprobado y los requisitos regulatorios aplicables. Los registros del estudio que documentan cada actividad relacionada con el ensayo proporcionan una verificación crítica de que el estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con el protocolo.

11. Gestión de la seguridad y elaboración de informes
Todos los ensayos clínicos deben gestionarse para garantizar la seguridad. Aunque todas las partes que supervisan o llevan a cabo la investigación clínica tienen un papel/responsabilidad en la seguridad de los sujetos del estudio, el investigador clínico es el principal responsable de alertar al patrocinador y al CEI/JRI sobre los acontecimientos adversos, en particular los acontecimientos imprevistos graves/que ponen en peligro la vida, observados durante el transcurso de la investigación. El patrocinador, a su vez, es el principal responsable de informar de la seguridad del estudio a las autoridades reguladoras y a otros investigadores, así como de la evaluación global de la seguridad del medicamento en investigación. El patrocinador puede constituir un comité de supervisión de datos y seguridad (CSDS) para ayudar en la gestión global de la seguridad.

12. Seguimiento del ensayo
Por lo general, los patrocinadores llevan a cabo el monitoreo del sitio de un ensayo clínico para garantizar la alta calidad de su realización. El patrocinador puede realizar dicha supervisión directamente o puede utilizar los servicios de una persona u organización externa (por ejemplo, una organización de investigación por contrato [OIC]). El patrocinador determina el alcance y la naturaleza adecuados del monitoreo en función del objetivo, la finalidad, el diseño, la complejidad, el tamaño, el cegamiento y los criterios de valoración del ensayo, así como de los riesgos que plantea el medicamento en investigación.

Los monitores “in situ” revisan las historias clínicas individuales para verificar el cumplimiento del protocolo, garantizar la aplicación continua de procedimientos adecuados de introducción de datos y control de calidad, y verificar el cumplimiento de las BPC. En los estudios ciegos, estos monitores permanecen ciegos a la asignación del brazo del estudio.

En el caso de un estudio iniciado por el investigador, el patrocinador-investigador deberá considerar las ventajas de organizar una supervisión externa independiente del estudio, en particular cuando el estudio incluya productos nuevos o riesgos potenciales significativos para los sujetos.

13. Gestión de los datos del ensayo

Dentro de las BPC, la gestión adecuada de los datos de los ensayos clínicos garantiza que los datos estén completos, sean fiables y se procesen correctamente, y que se preserve la integridad de los datos. La gestión de datos incluye todos los procesos y procedimientos de recopilación, manejo, manipulación, análisis y almacenamiento/ archivado de datos desde el inicio del estudio hasta su finalización.

El patrocinador es el principal responsable del desarrollo de sistemas apropiados de gestión de datos. El patrocinador y el investigador comparten la responsabilidad de implementar dichos sistemas para garantizar la integridad de los datos del ensayo.

Los sistemas de gestión de datos deben abordar (según proceda):

- la adquisición de datos;
- la confidencialidad de los datos/privacidad de los datos;
- la captura electrónica de datos (si procede);
- la capacitación en gestión de datos para investigadores y personal;
- la cumplimentación de los FIC y otros documentos relacionados con los ensayos, así como los procedimientos para corregir errores en dichos documentos;
- la codificación/terminología de acontecimientos adversos, medicación, historias médicas;
- la gestión y notificación de datos de seguridad;
- el ingreso y el procesamiento de datos (incluidos datos de laboratorio y externos);
- el cierre de la base de datos;
- la validación de la base de datos;
- el almacenamiento de datos seguro, eficiente y accesible;
- la medición de la calidad de los datos (es decir, su fiabilidad) y garantía de calidad;
- la gestión de proveedores (por ejemplo, CRO, farmacias, laboratorios, proveedores de software, almacenamiento externo) que participan directa o indirectamente en la gestión de los datos y materiales del ensayo.

14. Garantía de calidad de los resultados y los datos del ensayo

La garantía de calidad (GC) verifica, mediante auditorías sistemáticas e independientes, que los sistemas de control de calidad existentes (por ejemplo, el monitoreo del estudio: véase Proceso general 12: Monitoreo del ensayo; los sistemas de gestión de datos: véase Proceso general 13: Gestión de los datos del ensayo) funcionan y son eficaces. Las auditorías de garantía de calidad pueden realizarse durante el transcurso del ensayo clínico y/o al finalizarlo.

Los patrocinadores son los principales responsables de establecer sistemas de calidad y realizar auditorías de garantía de calidad.

15. Informe del ensayo

Los resultados de cada estudio controlado con un medicamento en investigación deberán resumirse y describirse en un informe clínico integrado que contenga datos clínicos y descripciones, presentaciones y análisis estadísticos. El informe deberá ser completo, oportuno, bien organizado, libre de ambigüedades y fácil de revisar.

El patrocinador es responsable de preparar los informes de los estudios clínicos. Por lo general, dichos informes deben incluir:

- una descripción de los aspectos éticos del estudio (por ejemplo, confirmación de que el estudio se ha realizado de acuerdo con los principios éticos básicos);
- una descripción de la estructura administrativa del estudio (es decir, identificación y calificación de los investigadores, sitios y otras instalaciones);
- una introducción que explique las características críticas y el contexto del estudio (por ejemplo, justificación y objetivos, población objetivo, duración del tratamiento, criterios de valoración primarios);
- un resumen de los objetivos del estudio;
- una descripción del diseño y el plan general del estudio;
- una descripción de las posibles modificaciones del protocolo;
- un recuento de todos los sujetos que participaron en el estudio, incluidas todas las desviaciones importantes de los criterios de inclusión/exclusión y una descripción de los sujetos que abandonaron después de la inscripción;
- un recuento de las violaciones del protocolo;
- una discusión de cualquier análisis intermedio;
- una evaluación de eficacia, que incluya descripciones específicas de los sujetos que se incluyeron en cada análisis de eficacia y una lista de todos los sujetos que se excluyeron del análisis de eficacia y los motivos de dicha exclusión;
- una evaluación de la seguridad, que incluya el grado de exposición, los acontecimientos adversos comunes y los cambios en las pruebas de laboratorio, así como los acontecimientos adversos graves o imprevistos u otros acontecimientos adversos significativos, incluida la evaluación de los sujetos que abandonaron el estudio prematuramente debido a un acontecimiento adverso o que fallecieron;
- una discusión y conclusiones generales sobre los resultados de eficacia y seguridad y la relación de riesgos y beneficios;
- tablas, figuras y gráficos que resuman visualmente los resultados importantes o para aclarar resultados que no se entienden fácilmente;
- una lista de referencias.

Cuando esté permitido, podrán aceptarse informes abreviados o menos detallados para estudios no controlados o abortados.

Principios de BPC de la OMS

Principio 1: La investigación que involucra a seres humanos debe ser científicamente sólida y llevarse a cabo de acuerdo con los principios éticos básicos, que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Tres principios éticos básicos de igual importancia, a saber, el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia, impregnan todos los demás principios de las BPC.
Principio 2: La investigación con seres humanos debe justificarse científicamente y describirse en un protocolo claro y detallado.
Principio 3: Antes de iniciar una investigación con seres humanos, deben identificarse los riesgos y molestias previsibles, así como los beneficios previstos para el sujeto de la investigación y para

la sociedad. La investigación de productos o procedimientos en fase de investigación debe estar respaldada por información adecuada no clínica y, en su caso, clínica.
Principio 4: La investigación que involucra a seres humanos sólo debe iniciarse si los beneficios previstos para el sujeto de la investigación y la sociedad superan claramente los riesgos. Aunque debe tenerse en cuenta el beneficio de los resultados del ensayo para la ciencia y la sociedad, las consideraciones más importantes son las relacionadas con los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de la investigación.
Principio 5: La investigación con seres humanos debe contar con la aprobación o el dictamen favorable de un comité de ética independiente o una junta de revisión institucional antes de iniciarse.
Principio 6: La investigación con seres humanos debe llevarse a cabo de conformidad con el protocolo aprobado.
Principio 7: Debe obtenerse el consentimiento informado y libre de cada sujeto antes de su participación en la investigación, de acuerdo con la(s) cultura(s) y requisitos nacionales. Cuando un sujeto no sea capaz de dar su consentimiento informado, deberá obtenerse el permiso de un representante legalmente autorizado, de conformidad con la legislación aplicable.
Principio 8: La investigación con seres humanos sólo debe continuar si el perfil beneficio-riesgo sigue siendo favorable.
Principio 9: El personal médico calificado y debidamente autorizado (es decir, médico o, en su caso, dentista) debe ser responsable de la atención médica de los sujetos de investigación y de cualquier decisión médica que se tome en su nombre.
Principio 10: Cada persona que participe en la realización de un ensayo deberá estar calificada por su educación, formación y experiencia para llevar a cabo su(s) tarea(s) respectiva(s) y estar actualmente autorizada para ello, cuando sea necesario.
Principio 11: Toda la información del ensayo clínico debe registrarse, manejarse y almacenarse de forma que permita su notificación, interpretación y verificación precisas.
Principio 12: Debe protegerse la confidencialidad de los registros que puedan identificar a los sujetos, respetando las normas de privacidad y confidencialidad de acuerdo con los requisitos reglamentarios aplicables.
Principio 13: Los productos en investigación deben fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) aplicables y deben utilizarse de acuerdo con el protocolo aprobado.
Principio 14: Deben implantarse sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de todos los aspectos del ensayo.

PRINCIPIO 1: CONDUCTA ÉTICA
La investigación con seres humanos debe ser científicamente sólida y realizarse de acuerdo con los principios éticos básicos, que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Tres principios éticos básicos de igual importancia, a saber, el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia, impregnan todos los demás principios de las BPC que se enumeran a continuación.
Numerosos organismos nacionales e internacionales han establecido principios éticos, incluyendo a:
1) La Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki;
2) El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), Directrices éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos;
3) Otras directrices (ver Referencias).

Aplicación
El principio 1 se aplica a través de:
- diseño y aprobación del protocolo;
- consentimiento informado;
- revisión científica y ética;
- una evaluación favorable de los riesgos y beneficios;
- procedimientos y resultados justos y transparentes en la selección de los sujetos de la investigación;
- el cumplimiento de las leyes, regulaciones y normas nacionales e internacionales.

Preguntas y respuestas:
¿Qué se entiende por "respeto a las personas" y cómo se aplica más directamente en las BPC?
" El respeto a las personas incorpora al menos dos convicciones éticas: en primer lugar, que los individuos deben ser tratados como agentes autónomos y, en segundo lugar, que las personas con autonomía disminuida tienen derecho a protección". (Informe Belmont; CIOMS, Guías éticas internacionales)
" El respeto a las personas exige que los sujetos, en la medida en que sean capaces, tengan la oportunidad de elegir lo que les sucederá o no. Esta oportunidad se brinda cuando se cumplen las normas adecuadas para el consentimiento informado". (Informe Belmont)
En general, todos los individuos, incluidos los voluntarios sanos, que participan como sujetos de investigación deben considerarse intrínsecamente vulnerables.
Cuando sea probable que algunos o todos los sujetos, como niños, presos, mujeres embarazadas, personas discapacitadas o con discapacidades mentales, o personas desfavorecidas económica o educativamente, sean más vulnerables a la coerción o la influencia indebida, deben incluirse salvaguardias adicionales en el estudio para proteger los derechos y el bienestar de estos sujetos. Estas salvaguardias pueden incluir, entre otras, las siguientes: justificación especial ante el comité de revisión ética de que la investigación no podría llevarse a cabo de igual manera con sujetos menos vulnerables; solicitud de permiso a un tutor legal u otro representante legalmente autorizado cuando el posible sujeto sea sustancialmente incapaz de dar su consentimiento informado; inclusión de un testigo imparcial que asista al proceso de consentimiento informado si el sujeto o su representante legalmente autorizado no saben leer; y/o supervisión adicional de la realización del estudio.
Dentro de las BPC, el principio de "respeto a las personas" se implementa más directamente a través del proceso de consentimiento informado. Aquí se incluye la disposición de que el sujeto (o su representante legalmente autorizado) será informado oportunamente si se dispone de información que pueda ser relevante en cuanto a la voluntad del sujeto de continuar participando en el ensayo. (Véase el principio 7 de las BPC de la OMS: Consentimiento informado).

¿Qué se entiende por "beneficencia" y cómo se aplica más directamente dentro de las BPC?
" La beneficencia se refiere a la obligación ética de maximizar el beneficio y minimizar el daño. Este principio da lugar a normas que exigen que los riesgos de la investigación sean razonables en vista de los beneficios esperados, que el diseño de la investigación sea sólido y que los investigadores sean competentes tanto para llevar a cabo la investigación como para salvaguardar el bienestar de los sujetos de la investigación. La beneficencia prohíbe además causar daño

deliberadamente a las personas; este aspecto de la beneficencia se expresa a veces como un principio separado, la no maleficencia “no hacer daño”. (CIOMS, Directrices éticas internacionales)

El principio de “beneficencia” guarda una estrecha relación con las (BPC) “exigencia de que la investigación se justifique sobre la base de una evaluación favorable de riesgos y beneficios”. (Informe Belmont)
“ Los riesgos y beneficios de la investigación pueden afectar a los sujetos individuales, ... y la sociedad en general (o grupos especiales de sujetos de la sociedad)”. “Al sopesar estos diferentes elementos, los riesgos y beneficios que afectan al sujeto inmediato de la investigación tendrán normalmente un peso especial.” (Informe Belmont)
Dentro de las BPC, el principio de “beneficencia” se aplica más directamente mediante la evaluación de riesgos y beneficios durante el diseño y la revisión (revisión inicial y revisión continua) del protocolo del estudio. (Véase también los principios de las BPC de la OMS 3: Identificación de riesgos; 4: Evaluación de riesgos y beneficios; 8: Revisión continua/evaluación continua de riesgos y beneficios).

¿Qué se entiende por “justicia” y cómo se aplica más directamente en el marco de las BPC?
“... el principio de justicia da lugar a exigencias morales de que haya procedimientos y resultados justos en la selección de los sujetos de investigación”. (Informe Belmont)
La justicia en la selección de sujetos de investigación requiere atención en dos aspectos: el individual y el social.

“La justicia individual en la selección de sujetos exige que los investigadores muestren imparcialidad; así, no deben ofrecer investigaciones potencialmente beneficiosas sólo a algunos pacientes que estén a favor ni seleccionar sólo a personas “indeseables” para investigaciones arriesgadas”. (Informe Belmont)
La justicia social se refiere a grupos de sujetos, incluida la participación de sujetos vulnerables o poblaciones de sujetos. “Ciertos grupos, como las minorías raciales, los económicamente desfavorecidos, los muy enfermos y los institucionalizados pueden ser buscados continuamente como sujetos de investigación debido a su fácil disponibilidad en los entornos en los que se lleva a cabo la investigación” (Informe Belmont). “La equidad exige que ningún grupo o clase de personas soporte más de la parte que le corresponde de las cargas de la participación en la investigación. Del mismo modo, ningún grupo debe verse privado de la parte que le corresponde de los beneficios de la investigación, a corto o largo plazo.
... Los sujetos deben proceder de la población cualificada de la zona geográfica general del ensayo, sin distinción de raza, etnia, situación económica o sexo, a menos que exista una razón científica sólida para proceder de otro modo”. (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la directriz 12)
Dentro de las BPC, el principio de “justicia” se pone en práctica de forma más directa al considerar los procedimientos y resultados para la selección de sujetos durante el diseño y la revisión del protocolo del estudio, así como durante el reclutamiento y la inscripción de los sujetos del estudio. (Véase también los principios de las BPC de la OMS 2: Protocolo, y 7: Consentimiento informado).

Aplicación

Los principios éticos básicos de la investigación biomédica se reflejan en todos los principios y procesos de las BPC, lo que repercute en el papel y las responsabilidades de cada parte dentro de las BPC. Cada una de las partes que participan en la investigación clínica tiene la responsabilidad de garantizar que la investigación se lleve a cabo de manera ética y científica de acuerdo con las normas más estrictas. Esto incluye al investigador y al personal del sitio, al patrocinador y al personal del patrocinador (incluidos los supervisores y auditores), a los comités de ética, a las autoridades reguladoras y a los sujetos individuales de la investigación.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades):
Para CEI/JRI, consulte: Responsabilidades (ICH E6, Sección 3.1)
- Elementos de la Revisión (Directrices Operativas de la OMS para los Comités de Ética que Revisan la Investigación Biomédica, 2000, Sección 6.2)
- Seguimiento (Directrices Operativas de la OMS para los Comités de Ética que Revisan la Investigación Biomédica, 2000, Sección 9)
- Revisión ética de la investigación patrocinada externamente (CIOMS, Directrices Éticas Internacionales, Directriz 3)

Para investigadores clínicos, consulte:
Comunicaciones con el JRI/CEI (ICH E6, sección 4.4) Consentimiento informado de los sujetos del ensayo (ICH E6, sección 4.8)
Informes de seguridad (ICH E6, sección 4.11)
Para los patrocinadores, consulte:
Diseño del ensayo (ICH E6, sección 5.4)
Notificación/presentación a la(s) autoridad(es) reguladora(s) (ICH E6, Sección 5.10)
Información de seguridad (ICH E6, sección 5.16)
Para las autoridades reguladoras, consulte:
Directrices de la OMS sobre buenas prácticas clínicas (BPC) para ensayos con productos farmacéuticos, 1995
Véase también:
Debate sobre los principios de las BPC de la OMS Principio 2 de las BPC: Protocolo
Principio 3 de las BPC: Identificación de riesgos
Principio 4 de las BPC: Evaluación beneficio-riesgo
Principio 7 de las BPC: Consentimiento informado
Principio 8 de las BPC: Revisión continua/evaluación continua de beneficios y riesgos
Definiciones para:
Testigo imparcial (ICH E6, 1.26)
Consentimiento informado (ICH E6, 1.28)
Representante legalmente aceptable (ICH E6, 1.37) Sujetos vulnerables (ICH E6, 1.61)
Bienestar [de los sujetos del ensayo] (ICH E6, 1.62)
Protocolo de ensayo clínico y enmienda(s) al protocolo:
Selección y retirada de sujetos (ICH E6, Sección 6.5)
Ética (ICH E6, Sección 6.12)

PRINCIPIO 2: INVESTIGACIÓN DESCRITA EN UN PROTOCOLO

La investigación con seres humanos debe justificarse científicamente y describirse en un protocolo claro y detallado.

"El experimento debe ser tal que produzca resultados fructíferos ... improbables por otros métodos o medios de estudio, y no de naturaleza aleatoria e innecesaria". (Código de Nuremberg)

"El diseño y la realización de cada procedimiento experimental en el que participen seres humanos deben formularse claramente en un protocolo experimental". (Declaración de Helsinki)

Aplicación

El Principio 2 se aplica mediante el desarrollo de un protocolo claro, detallado, científicamente justificado y éticamente sólido que (1) cumpla los requisitos establecidos por las leyes y normativas nacionales y locales, y (2) se someta a una revisión científica y ética antes de su aplicación.

Preguntas y respuestas

¿Qué se entiende por "científicamente justificado"?

El protocolo debe diseñarse cuidadosamente para generar respuestas estadística y científicamente sólidas a las preguntas que se plantean y cumplir el objetivo u objetivos del estudio. El objetivo u objetivos también deben justificar el riesgo; es decir, los beneficios potenciales (si los hay) de la participación en el estudio deben ser mayores que los riesgos.

"Un ensayo clínico no puede justificarse éticamente a menos que sea capaz de producir resultados científicamente fiables". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Directriz 11)

¿Qué es un protocolo claro y detallado?

Un protocolo "describe los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo". El protocolo suele incluir también los antecedentes y la justificación del ensayo, pero éstos pueden ser proporcionados en otros documentos a los que se hace referencia en el protocolo ". (ICH E6, Sección 1.44)
Un protocolo "proporciona los antecedentes, la justificación y el objetivo u objetivos de un proyecto de investigación biomédica y describe su diseño, metodología y organización, incluidas las consideraciones éticas y estadísticas. Algunas de estas consideraciones pueden figurar en otros documentos a los que se hace referencia en el protocolo". (Directrices Operativas de la OMS para los Comités de Ética que Revisan la Investigación Biomédica, Glosario)

¿Qué información debe incluirse en un protocolo de estudio?
El protocolo del estudio es el documento básico que comunica los requisitos del ensayo a todas las partes responsables de la aprobación, realización, supervisión y análisis de la investigación. Las BPC reconocen que el protocolo del estudio debe incluir ciertos elementos esenciales. Estos incluyen, entre otros, los siguientes:

- información general;
- antecedentes;
- descripción de los objetivos y la finalidad del ensayo;
- descripción del diseño del ensayo;
- criterios de inclusión, exclusión y retirada de los sujetos del estudio;
- información sobre el tratamiento;
- los métodos y el calendario para evaluar, registrar y analizar los datos recogidos sobre el producto en investigación;
- métodos para obtener información sobre seguridad, incluidos los planes de control de la seguridad;
- descripción de los métodos estadísticos que se emplearán;
- descripción de las consideraciones éticas relativas al ensayo;
- una declaración relativa a permitir la supervisión, las auditorías y la inspección relacionadas con el ensayo por parte del promotor, el CEI/JRI y los reguladores, incluido el acceso directo a los datos/documentos fuente;
- medios para obtener el consentimiento informado y la comunicación de la información a los posibles sujetos.

¿Qué es una "modificación de protocolo"?
"Una modificación de protocolo es una descripción escrita de uno más cambio(s) o aclaraciones formales de un protocolo". (ICH E6, sección 1.45)

¿Qué tipos de cambios pueden requerir una modificación formal del protocolo?
Las leyes y normativas regionales, nacionales o locales pueden exigir a los patrocinadores que preparen modificaciones formales al protocolo para describir cualquier cambio que afecte significativamente a la seguridad de los sujetos, al alcance de la investigación o a la calidad científica del estudio.
Ejemplos de cambios que generalmente requieren una modificación formal incluyen, pero no se limitan a:
- Cambios en la dosis del fármaco o en la duración de la exposición de los sujetos individuales a un producto en investigación más allá de lo descrito en el protocolo actual;
- aumento significativo del número de sujetos en estudio o de la duración del estudio;
- un cambio significativo en el diseño del estudio, como añadir o eliminar una rama del estudio; y
- la adición de una nueva prueba o procedimiento destinado a mejorar el monitoreo o reducir el riesgo de un efecto secundario o adverso, o la supresión de una prueba destinada a vigilar la seguridad.

En este documento, "regional" se refiere a leyes, reglamentos o requisitos supranacionales, como los adoptados por la Unión Europea.

¿Qué es el "manual del investigador" y cómo se relaciona con el protocolo?
El manual del investigador es una "recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación que son relevantes para el estudio del medicamento en investigación en seres humanos". (ICH E6, 1.36)

En general, el manual del investigador proporciona información básica más completa sobre el producto en investigación que la proporcionada en el protocolo. El manual del investigador ayuda al investigador a interpretar y aplicar el protocolo del estudio, y puede ser de especial importancia para ayudarle a determinar si determinados acontecimientos adversos son imprevistos y, en consecuencia, cuándo y cómo deben notificarse al patrocinador, al CEI/JRI y a las autoridades reguladoras.

¿Qué se entiende por un estudio bien controlado?
Un estudio bien controlado utiliza un diseño que permite comparar a los sujetos tratados con el agente o la intervención en investigación con una población de control adecuada, de modo que el efecto del agente o la intervención en investigación pueda determinarse y distinguirse de otras influencias, como cambios espontáneos, efectos "placebo", terapias o intervenciones concomitantes o expectativas del observador.

¿Cuáles son algunos diseños de estudios clínicos controlados?
Los diseños comúnmente utilizados para los estudios clínicos controlados incluyen: control concurrente placebo; control concurrente sin tratamiento; control concurrente dosis-respuesta; control concurrente activo (positivo); control externo (incluido el control histórico); y diseños combinados (grupo de control múltiple). (Véase ICH E10: Elección del grupo de control y cuestiones relacionadas en los ensayos clínicos).
"Como norma general, los sujetos de investigación del grupo de control de un ensayo de una intervención diagnóstica, terapéutica o preventiva deben recibir una intervención eficaz establecida. En algunas circunstancias puede ser éticamente aceptable utilizar un comparador alternativo, como placebo o "ningún tratamiento"." (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Directriz 11)

¿Qué se puede hacer para minimizar los sesgos en una investigación clínica?
El sesgo implica una distorsión subjetiva o injusta del juicio a favor o en contra de una persona o cosa. El propósito de realizar un ensayo clínico de un producto en investigación es distinguir el efecto del producto en investigación de otros factores, como cambios espontáneos en el curso de la enfermedad, efectos placebo u observación sesgada/subjetiva. El sesgo puede minimizarse en un ensayo clínico diseñando estudios bien controlados, utilizando procedimientos para asignar aleatoriamente a los sujetos a los distintos brazos del estudio basándose en la generación de una secuencia de asignación aleatoria, y utilizando la ocultación y el cegamiento.

¿Qué se entiende por "cegamiento" o "enmascaramiento"?
El cegamiento o enmascaramiento es "[un] procedimiento por el cual una o más partes del ensayo desconocen la asignación o asignaciones al tratamiento". El cegamiento simple suele referirse al desconocimiento por parte del sujeto o sujetos, y el doble cegamiento suele referirse al desconocimiento por parte del sujeto o sujetos, el investigador o investigadores, el monitor y, en algunos casos, el analista o los analistas de datos, de la asignación o asignaciones al tratamiento". (ICH E6, 1.10)

¿Cuándo está permitido el desenmascaramiento del ensayo por parte del investigador? ¿Cómo debe llevarse a cabo el desenmascaramiento (en aquellas situaciones en las que estaría permitido)?

El desenmascaramiento puede ser necesario en caso de emergencia médica de un sujeto de investigación. Por lo general, el desenmascaramiento implica procedimientos especificados en el protocolo del estudio que permiten al investigador y/o al patrocinador averiguar si un sujeto concreto recibió el producto de la investigación, o recibió un producto de comparación o placebo, en su caso, mientras participaba en el estudio.
"El investigador... deberá asegurarse de que el código se rompe sólo de acuerdo con el protocolo. Si el ensayo es ciego, el investigador deberá documentar y explicar sin demora al patrocinador cualquier desenmascaramiento prematuro (por ejemplo, desenmascaramiento accidental, desenmascaramiento debido a un acontecimiento adverso grave) del producto en investigación". (ICH E6, Sección 4.7)

¿Qué se entiende por "aleatorización"?
La aleatorización es el "proceso de asignación de los sujetos del ensayo a los grupos de tratamiento o control utilizando un elemento de azar para determinar las asignaturas con el fin de reducir el sesgo". (ICH E6, 1.48)
"La aleatorización es el método preferido para asignar a los sujetos a los distintos brazos del ensayo clínico, a menos que pueda justificarse científica y éticamente otro método, como los controles históricos o bibliográficos. La asignación a los brazos de tratamiento mediante aleatorización, además de su habitual superioridad científica, ofrece la ventaja de tender a hacer equivalentes para todos los sujetos los beneficios y riesgos previsibles de la participación en un ensayo." (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Directriz 11)
"El investigador debe seguir los procedimientos de aleatorización del ensayo, si los hay, y debe asegurarse de que el código se rompa sólo de acuerdo con el protocolo". (ICH E6, sección 4.7)

¿Cómo debe abordar el protocolo la notificación de acontecimientos adversos?
El protocolo debe especificar los procedimientos para obtener informes de acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes, así como para registrarlos y notificarlos; el tipo y la duración del seguimiento de los sujetos tras los acontecimientos adversos; y los métodos que se utilizarán y el calendario para evaluar, registrar y analizar los parámetros de seguridad.
El protocolo y el manual del investigador ayudarán al investigador y al patrocinador a determinar si un acontecimiento adverso es "inesperado" y cómo debe notificarse. Las reacciones adversas graves e inesperadas deben notificarse a la(s) autoridad(es) reguladora(s) y a otros investigadores implicados en el ensayo de acuerdo con los requisitos reguladores aplicables.

Aplicación
Los patrocinadores son los principales responsables de (1) diseñar la investigación clínica, (2) elaborar el protocolo del estudio, el manual del investigador y los materiales relacionados para describir los procedimientos que se seguirán, los criterios de valoración del estudio, la recogida de datos y otros requisitos del estudio, y (3) garantizar que el protocolo cumple las leyes y normativas nacionales y locales aplicables.
Los investigadores pueden ser consultados por el patrocinador durante el desarrollo del protocolo o, en algunos casos, pueden contribuir personalmente al diseño del protocolo. Los investigadores son responsables de familiarizarse con el protocolo del estudio, el manual del investigador y los materiales relacionados para asegurarse de que son capaces de llevar a cabo el estudio de acuerdo con las especificaciones del protocolo.

Los CEI/JRI son responsables de llevar a cabo la revisión ética del protocolo del estudio. Esto también incluye organizar una revisión científica o verificar que un organismo competente haya determinado que la investigación es científicamente sólida. (Véase el Principio de las BPC de la OMS 5: Revisión por el CEI/JRI)
Los reguladores tienen la responsabilidad de permitir que un protocolo siga adelante de acuerdo con las leyes y regulaciones aplicables. Esto puede incluir la revisión prospectiva del protocolo, del manual del investigador y de otra información pertinente. Cuando el protocolo o el manual del investigador sean inexactos o materialmente incompletos, cuando el protocolo no garantice adecuadamente la protección de los derechos y la seguridad de los sujetos, o cuando el diseño del protocolo sea deficiente para cumplir sus objetivos declarados, la autoridad reguladora podrá exigir la modificación del protocolo o tomar medidas para impedir que el protocolo siga adelante de conformidad con las leyes y reglamentos aplicables.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades)
Para CEI/JRI, consulte:

Protocolo de ensayo clínico (ICH E6, Sección 6)
Manual del investigador (ICH E6, Sección 7)
Documentación (Directrices Operativas de la OMS para los Comités de Ética que Revisan la Investigación Biomédica, Sección 5.3)
Elementos del examen (Directrices prácticas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, sección 6.2)

Para los investigadores clínicos, consulte:

Calificaciones y acuerdos del investigador (ICH E6, Sección 4.1) Recursos adecuados (ICH E6, Sección 4.2)
Cumplimiento del protocolo (ICH E6, sección 4.5)

Procedimientos de aleatorización y desenmascaramiento (ICH E6, Sección 4.7)
Informes de seguridad (ICH E6, Sección 4.11)
Protocolo de ensayo clínico (ICH E6, Sección 6)
Manual del investigador (ICH E6, Sección 7)

Para los patrocinadores, consulte:

Diseño del ensayo (ICH E6, sección 5.4)

Gestión de ensayos, manejo de datos, mantenimiento de registros y comité independiente de supervisión de datos (ICH E6, sección 5.5)
Notificación/presentación a las autoridades reguladoras (ICH E6, sección 5.10)
Protocolo de ensayo clínico (ICH E6, Sección 6)
Manual del investigador (ICH E6, Sección 7)
Elementos que deben incluirse en un protocolo (o documentos asociados) de investigación biomédica en seres humanos (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Apéndice 1)
Directrices de la OMS sobre buenas prácticas clínicas (BPC) para ensayos con productos farmacéuticos, 1995 (Sección 2)

Para las autoridades reguladoras, consulte:

Programas de Monitoreo del Cumplimiento de las BPC por las Autoridades Reguladoras (Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas, OPS, Capítulo 7)
Directrices de la OMS sobre buenas prácticas clínicas (BPC) para ensayos con productos

farmacéuticos, 1995

Véase también:

Discusión de los Principios de las BPC de la OMS
Principio 3 de las BPC: Identificación de riesgos
Principio 4 de las BPC: Evaluación beneficio-riesgo
Principio 5 de las BPC: Revisión por CEI/JRI
Principio 6 de las BPC: Cumplimiento del protocolo
Principio 11 de las BPC: Registros

PRINCIPIO 3: IDENTIFICACIÓN DERIESGOS
Antes de iniciar una investigación con seres humanos, deben identificarse los riesgos y molestias previsibles, así como los beneficios previstos para el sujeto de la investigación y para la sociedad. La investigación de productos o procedimientos en fase de investigación debe estar respaldada por información adecuada no clínica y, en su caso, clínica.
"El experimento debe diseñarse y basarse en los resultados de la experimentación animal y en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad u otro problema objeto de estudio, de modo que los resultados previstos justifiquen la realización del experimento." (Código de Nuremberg)
"La investigación médica en seres humanos debe ajustarse a los principios científicos generalmente aceptados, basarse en un conocimiento profundo de la literatura científica, en otras fuentes de información pertinentes y en una experimentación adecuada en laboratorio y, en su caso, en animales". (Declaración de Helsinki)
"La evaluación de los riesgos y beneficios requiere una cuidadosa recopilación de los datos pertinentes, incluidos, en algunos casos, métodos alternativos para obtener los beneficios que se persiguen con la investigación. [L]a evaluación presenta tanto la oportunidad como la responsabilidad de reunir información sistemática y exhaustiva sobre la investigación propuesta". (Informe Belmont)

Aplicación
El Principio 3 se aplica a través de:
- realizar una búsqueda exhaustiva de la información científica disponible sobre el producto o procedimiento en investigación (incluidos los resultados de ensayos en animales de laboratorio y cualquier experiencia humana previa);
- elaborar el manual del investigador, el protocolo del estudio y el documento de consentimiento informado para que reflejen de forma adecuada, precisa y objetiva la información científica disponible sobre los riesgos previsibles y los beneficios esperados.

Preguntas y respuestas:
¿Qué se entiende por "riesgo(s)" y "beneficio(s)"?

"El término "riesgo" se refiere a la posibilidad de que se produzca un daño. Sin embargo, cuando se utilizan expresiones como "riesgo bajo" o "riesgo alto", suelen referirse (a menudo de forma ambigua) tanto a la posibilidad (probabilidad) de experimentar un daño y la gravedad (magnitud) del daño previsto. El término "beneficio" se utiliza en el contexto de la investigación para referirse a algo de valor positivo relacionado con la salud o el bienestar". (Informe Belmont)

“Hay que tener en cuenta muchos tipos de posibles daños y beneficios. Existen, por ejemplo, riesgos de daño psicológico, daño físico, daño legal, daño social y daño económico, así como los beneficios correspondientes. Aunque los tipos de daños más probables para los sujetos de la investigación son los de dolor o lesiones psicológicas o físicas, no deben pasarse por alto otros posibles tipos”. (Informe Belmont)

“Los riesgos y beneficios de la investigación pueden afectar a los sujetos individuales, a las familias de los sujetos individuales y a la sociedad en general (o a grupos especiales de sujetos de la sociedad)”. “... Al sopesar estos diferentes elementos, los riesgos y beneficios que afecten al sujeto inmediato de la investigación tendrán normalmente un peso especial”. (Informe Belmont) (Véase el Principio de las BPC de la OMS 1: Conducta ética)

¿Cómo se lleva a cabo la identificación de riesgos y beneficios en el marco de las BPC y dónde puede obtenerse información sobre riesgos y beneficios?

Dentro de las BPC, la identificación de riesgos y beneficios se lleva a cabo como parte de la revisión científica que acompaña al desarrollo del protocolo.

“... [L]a investigación médica con seres humanos debe ajustarse a los principios científicos generalmente aceptados y basarse en un conocimiento exhaustivo de la literatura científica, otras fuentes de información pertinente y una experimentación adecuada en laboratorio y, cuando esté indicado, en animales. La revisión científica debe tener en cuenta, entre otras cosas, el diseño del estudio, incluidas las disposiciones para evitar o minimizar el riesgo y para monitorear la seguridad”. (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 2)

En toda revisión científica es importante la selección y evaluación críticas de la bibliografía obtenida de las publicaciones científicas disponibles. Sin embargo, también puede ser importante revisar datos relevantes no publicados, en particular cuando dichos datos suscitan preocupación por la seguridad de los sujetos.

¿Qué es la información no clínica?

La información no clínica es la derivada de estudios no clínicos, definidos como “Estudios biomédicos no realizados en seres humanos”. (ICH, E6, 1.41)

El término incluye experimentos in vivo (estudios con animales o plantas) o in vitro (laboratorio) en los que los productos en investigación se estudian en sistemas de prueba en condiciones de laboratorio para determinar su seguridad. Las autoridades reguladoras y otros organismos pueden exigir que los estudios no clínicos cumplan las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

¿Qué son las BPL (Buenas Prácticas de Laboratorio) y cuál es la relación entre las BPL y el Principio 3 de las BPC?

El objetivo de las BPL es garantizar la calidad y la integridad de los datos no clínicos (en particular sobre animales) presentados como apoyo de los permisos de investigación o las solicitudes de comercialización. De conformidad con las leyes y regulaciones nacionales y locales, las autoridades reguladoras pueden establecer normas de BPL para la realización y notificación de estudios no clínicos. Las normas de BPL incluyen requisitos relativos a: organización y gestión de las instalaciones de ensayo, cualificaciones del personal y del director del estudio, unidades de garantía de calidad, características de las instalaciones para el cuidado de los animales, áreas de funcionamiento del laboratorio e instalaciones de almacenamiento de

muestras y datos, mantenimiento del equipo, procedimientos operativos estándar, caracterización de los artículos de ensayo y de control, protocolos, realización del estudio, informes y mantenimiento de registros.

De conformidad con las leyes y regulaciones nacionales o locales, el cumplimiento de las BPL puede ser un requisito para la aceptación de estudios de toxicología animal como apoyo de ensayos con seres humanos. Cuando no lo exijan las leyes y regulaciones nacionales/locales, las normas BPL proporcionan una orientación importante para la realización de estudios de toxicología animal de calidad.

¿Qué incluye el término "información clínica"?
La información clínica se refiere aquí a la información derivada de un estudio o experiencia clínica previa. Un estudio clínico se define como "cualquier investigación en seres humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de uno o varios productos en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa a uno o varios productos en investigación, y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios productos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico, y estudio clínico, son sinónimos". (ICH E6, 1.12)

¿Qué se entiende por "previsible" y "anticipado"?
Los términos "previsible" y "anticipado" se refieren a los conocimientos disponibles o previsibles en el momento de la revisión del protocolo. Estos términos llevan implícita la obligación de realizar una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en el momento de la revisión inicial del protocolo y la obligación de mantenerse al corriente de los nuevos descubrimientos significativos sobre riesgos y/o beneficios que vayan apareciendo a medida que avanza el protocolo.

Aplicación
La responsabilidad de aplicar este principio es compartida por los patrocinadores, los investigadores, los CEI/JRI y los reguladores:
Por lo general, el patrocinador lleva a cabo la revisión bibliográfica para asegurarse de que se dispone de información suficiente para respaldar el ensayo clínico propuesto en la población que se va a estudiar y de que hay suficientes datos de seguridad y eficacia para respaldar la exposición humana al producto. El patrocinador puede necesitar realizar estudios preclínicos para garantizar que existen suficientes datos de seguridad y eficacia para apoyar la exposición en humanos. El patrocinador deberá resumir la información disponible sobre el procedimiento/producto en el manual del investigador y exponer de forma acorde el diseño del estudio en el protocolo. En general, es importante que el patrocinador elabore un manual del investigador exhaustivo, preciso y completo, ya que es el principal medio para comunicar información científica y de seguridad vital al investigador y, a su vez, al CEI/JRI.
La revisión del protocolo, el manual del investigador y otra información relevante permite a los CEI/JRI (1) determinar si los beneficios superan a los riesgos, (2) comprender los procedimientos del estudio u otras medidas que se tomarán para minimizar los riesgos y (3) garantizar que el documento de consentimiento informado establece con precisión los riesgos y

beneficios potenciales de forma que facilite la comprensión por parte de todos los sujetos del estudio, con especial atención a los grupos vulnerables.
Los investigadores deben conocer el protocolo, el manual del investigador y otra información relevante sobre los riesgos y beneficios potenciales, y deben ser capaces de identificar de forma adecuada, precisa y objetiva los riesgos y beneficios potenciales para los sujetos. Es posible que los investigadores necesiten hacer alguna búsqueda bibliográfica adicional a la proporcionada por el patrocinador. Los investigadores también deben estar completamente familiarizados con el uso apropiado del (de los) producto(s)/procedimiento(s) del ensayo y deben tomar las medidas necesarias para mantenerse al tanto de todos los nuevos datos relevantes sobre el producto, procedimiento o método en investigación que estén disponibles durante el curso del ensayo clínico.
Los reguladores tienen la responsabilidad de permitir que un protocolo siga adelante de acuerdo con las leyes/regulaciones nacionales vigentes o las normas aceptadas internacionalmente. Esto puede incluir la revisión prospectiva del protocolo, del manual del investigador y otra información pertinente para garantizar que los riesgos y beneficios se identifiquen con exactitud y justifiquen que el protocolo siga adelante. Cuando proceda, las normas nacionales adoptadas deberán abordar otras normas o cuestiones raciales, culturales o religiosas nacionales o regionales que no estén contempladas en las normas internacionales. De conformidad con las leyes y regulaciones nacionales/locales, los reguladores pueden establecer normas para la realización de estudios no clínicos, la revisión de los datos no clínicos y clínicos presentados como apoyo de los permisos de investigación o las solicitudes de comercialización, y/o inspeccionar las instalaciones que realizan estudios no clínicos y clínicos.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades)

Para CEI/JRI, consulte: Responsabilidades (ICH E6, Sección 3.1) Procedimientos (ICH E6, Sección 3.3)
Elementos del examen (Directrices prácticas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, sección 6.2)
Seguimiento (Directrices prácticas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 9)
Para investigadores clínicos, consulte:
Manual para investigadores (ICH E6, Sección 7)
Protocolo de ensayo clínico, información general (ICH E6, sección 6)

Para los patrocinadores, consulte:
Manual del investigador (ICH E6, Sección 7) Protocolo de ensayo clínico (ICH E6, Sección 6)
PNUD/Banco Mundial Programa Especial de la OMS para la Investigación y la Formación en Enfermedades Tropicales (TDR) “ Manual de buenas prácticas de laboratorio (BPL): Prácticas de calidad para la investigación y desarrollo no clínico regulado” (septiembre de 2000)
Estudios no clínicos de seguridad para la realización de ensayos clínicos en humanos de productos farmacéuticos (ICH M3)
Ensayos preclínicos de productos farmacéuticos derivados de la biotecnología (ICH S6)
Revisión bibliográfica (“Investigación clínica de productos médicos en seres humanos”, ISO 14155-1, Parte 1, Anexo A).

Para las autoridades reguladoras, consulte:
Guía de buenas prácticas clínicas (BPC) para ensayos con productos farmacéuticos, 1995
PNUD/Banco Mundial Programa Especial de la OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR) " Manual de buenas prácticas de laboratorio (BPL): Prácticas de calidad para la investigación y el desarrollo no clínicos regulados" (septiembre de 2000)
Estudios no clínicos de seguridad para la realización de ensayos clínicos en humanos de productos farmacéuticos (ICH M3)
Ensayos preclínicos de productos farmacéuticos derivados de la biotecnología (ICH S6)

Véase también:
Discusión de los Principios de las BPC de la OMS
Principio 1 de las BPC: Conducta ética
Principio 2 de las BPC: Protocolo
Principio 4 de las BPC: Evaluación beneficio-riesgo
Principio 7 de las BPC: Consentimiento informado
Definiciones para:
Manual del investigador (ICH E6, 1.36) Estudio no clínico (ICH E6, 1.41) Protocolo (ICH E6, 1.44)
Modificación al Protocolo (ICH E6, 1.45)

PRINCIPIO 4: EVALUACIÓNBENEFICIO-RIESGO

La investigación con seres humanos sólo debe iniciarse si los beneficios previstos para el sujeto de la investigación y la sociedad superan claramente los riesgos. Aunque debe tenerse en cuenta el beneficio de los resultados del ensayo para la ciencia y la sociedad, las consideraciones más importantes son las relacionadas con los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de la investigación.
"El grado de riesgo que debe asumirse nunca debe exceder el determinado por la importancia humanitaria del problema que debe resolverse con el experimento". (Código de Nuremberg)
"Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ir precedido de una evaluación cuidadosa de los riesgos y cargas previsibles en comparación con los beneficios previsibles para el sujeto o para terceros. Esto no excluye la participación de voluntarios sanos en la investigación médica." (Declaración de Helsinki)
"En toda investigación biomédica en seres humanos, el investigador debe asegurarse de que los beneficios y riesgos potenciales estén razonablemente equilibrados y de que los riesgos se reduzcan al mínimo". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Directriz 8)
"Se suele decir que los beneficios y los riesgos deben estar 'equilibrados' y demostrar que se encuentran 'en una proporción favorable'. ... Así pues, en primer lugar, debe determinarse la validez de las presuposiciones de la investigación; a continuación, debe distinguirse con la mayor claridad posible la naturaleza, la probabilidad y la magnitud del riesgo. El método de determinación de los riesgos debe ser explícito.
... las estimaciones de la probabilidad de daños o beneficios son razonables, a juzgar por los hechos conocidos u otros estudios disponibles". (Informe Belmont)
"... Los riesgos deben reducirse a los necesarios para alcanzar el objetivo de la investigación. Debe determinarse si es realmente necesario utilizar seres humanos. Tal vez nunca pueda

eliminarse por completo el riesgo, pero a menudo puede reducirse prestando especial atención a los procedimientos alternativos... Cuando la investigación implique un riesgo significativo de daño grave, los comités de revisión deben ser extraordinariamente insistes en cuanto a la justificación del riesgo (por lo general, atendiendo a la probabilidad de beneficio para el sujeto o, en algunos casos excepcionales, a la voluntariedad manifiesta de la participación) ...” (Informe Belmont).
“La revisión científica debe considerar, entre otras cosas, el diseño del estudio, incluidas las disposiciones para evitar o minimizar el riesgo y para controlar la seguridad”. (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 2)
“Los riesgos y beneficios de la investigación pueden afectar a los sujetos individuales, a las familias de los sujetos individuales y a la sociedad en general (o a grupos especiales de sujetos de la sociedad). ... A la hora de sopesar estos diferentes elementos, los riesgos y beneficios que afectan al objeto inmediato de la investigación tendrán normalmente un peso especial”. (Informe Belmont)
“En la investigación médica en seres humanos, las consideraciones relacionadas con el bienestar del ser humano deben primar sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad”. (Declaración de Helsinki)

Aplicación
El Principio 4 se aplica mediante un diseño adecuado del estudio y mediante la revisión ética, científica y, en su caso, regulatoria del protocolo del estudio antes de su inicio.

Preguntas y respuestas
¿Quién es el responsable de determinar que el perfil de riesgo/beneficio de un estudio es aceptable o inaceptable?
En el marco de las BPC, el patrocinador del estudio, el investigador, los CEI/JRI y las autoridades reguladoras tienen la responsabilidad de evaluar el perfil de riesgo/beneficio de un estudio (véase Implementación, más adelante). De acuerdo con las leyes y regulaciones aplicables, la autoridad reguladora puede detener el desarrollo de un estudio o exigir modificaciones en el protocolo si el perfil de riesgo/beneficio es inaceptable. El CEI/JRI tiene autoridad para emitir una aprobación/opinión favorable; exigir modificaciones antes de la aprobación/opinión favorable; emitir una desaprobación/opinión negativa; o terminar/suspender una aprobación/opinión favorable previa. Un investigador puede decidir participar o no en un estudio basándose en su evaluación del perfil de riesgo/beneficio. El patrocinador puede decidir no iniciar o terminar/suspender un ensayo cuando el perfil de riesgo/beneficio sea inaceptable.

¿Cuándo debe realizarse una determinación de riesgos/beneficios?
Debe realizarse una determinación del riesgo/beneficio antes de iniciar el estudio, así como periódicamente durante el mismo (véase también el Principio de las BPC de la OMS 8: Revisión continua/evaluación continua del riesgo/beneficio).

¿Qué ocurre si el perfil de riesgo-beneficio de un estudio parece favorable desde un punto de vista nacional, social, institucional o científico, pero desfavorable para los sujetos participantes en la investigación?
Las consideraciones más importantes en un estudio son las relacionadas con los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de la investigación. “En la investigación médica en seres

humanos, las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto humano deben tener prioridad sobre los intereses de la ciencia y la sociedad". (Declaración de Helsinki)

¿Qué pasa con los reembolsos financieros a los sujetos de la investigación?

Los reembolsos financieros a los sujetos son distintos de cualquier beneficio que contribuya al análisis riesgo-beneficio.

Cuando las leyes y regulaciones aplicables lo permitan, se podrán ofrecer reembolsos financieros a los sujetos por su participación en un estudio. Cuando no existan requisitos, se debe proporcionar una compensación justa de manera apropiada tras consultar con las instituciones/organizaciones pertinentes. Por lo general, estos reembolsos se consideran parte del proceso de reclutamiento y no beneficios del estudio. Sin embargo, en el momento de la revisión inicial, los CEI/JRI deben examinar tanto el importe del reembolso financiero como el método y el momento de desembolso propuestos para asegurarse de que ninguno de ellos sea coercitivo o ejerza una influencia indebida. Los reembolsos no deben ser tan elevados que induzcan indebidamente a los sujetos a inscribirse en el estudio o que permanezcan en el estudio cuando, de lo contrario, se retirarían. Cualquier crédito para el pago debe acumularse a medida que avanza el estudio y no depender de que el sujeto complete todo el estudio. Los reembolsos no deben sustituir al seguro adecuado que debe proporcionar el patrocinador contra reclamaciones por lesiones relacionadas con el ensayo.

Aplicación

La responsabilidad de aplicar este principio es compartida por los patrocinadores, los investigadores, los CEI/JRI y los reguladores.

El patrocinador debe diseñar los estudios de investigación de modo que se minimicen los riesgos para los sujetos.

El(los) investigador(es) debe(n) revisar el manual del investigador y otra información relevante sobre riesgos y beneficios al tomar la decisión de realizar el estudio. El investigador también es responsable de proporcionar información adecuada, precisa y objetiva sobre los riesgos y beneficios durante el consentimiento informado de los sujetos del estudio.

Antes del inicio del estudio, los CEI/JRI deben revisar el protocolo, el manual del investigador y otra información relevante para (1) comprender los procedimientos del estudio u otras medidas que se tomarán para minimizar los riesgos, (2) comprender los beneficios potenciales (si los hay) y determinar si esos beneficios superan los riesgos previstos, y determinar si los riesgos son mayores que los beneficios, y (3) garantizar que el documento de consentimiento informado exponga con precisión los posibles riesgos y beneficios de forma que los sujetos del estudio puedan comprender a qué se están comprometiendo.

Los reguladores tienen la responsabilidad de permitir que un protocolo siga adelante de conformidad con las leyes y regulaciones aplicables. Esto puede incluir la revisión prospectiva del protocolo, el manual del investigador y otra información pertinente para garantizar que los riesgos y beneficios se identifiquen con exactitud y justifiquen que el protocolo siga adelante. La autoridad reguladora puede exigir la modificación de un protocolo como condición para su tramitación y/o puede suspender o terminar un protocolo basado en un perfil inaceptable de

riesgo/beneficio de acuerdo con las leyes y reglamentos aplicables.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades)

Para CEI/JRI, consulte:
Responsabilidades (ICH E6, Sección 3.1)
Procedimientos (ICH E6, Sección 3.3)
Elementos del examen (Directrices prácticas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, sección 6.2)
Comunicar una decisión (Directrices prácticas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 8)
Seguimiento (Directrices prácticas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 9)
Inducir a participar en la investigación (Directrices éticas internacionales del CIOMS, 2002, Directriz 7)

Para investigadores clínicos, consulte:

Calificaciones y acuerdos del investigador (ICH E6, sección 4.1) Protocolo de ensayo clínico, información general (ICH E6, sección 6) Manual del investigador (ICH E6, sección 7)
Inducir a participar en la investigación (Directrices éticas internacionales del CIOMS, 2002, Directriz 7)

Para los patrocinadores, consulte:

Notificación/presentación a la(s) autoridad(es) reguladora(s) (ICH E6, Sec- ción 5.10)
Protocolo de ensayo clínico, Información general (ICH E6, Sección 6) Manual del investigador (ICH E6, Sección 7)

Para las autoridades reguladoras, consulte:

Directrices de la OMS sobre buenas prácticas clínicas (BPC) para ensayos con productos farmacéuticos, 1995

Véase también:

Debate sobre los principios de las BPC de la OMS
Principio 2 de las BPC: Protocolo
Principio 3 de las BPC: Identificación de riesgos
Principio 7 de las BPC: Consentimiento informado
Principio 8 de las BPC: Revisión continua/evaluación continua de beneficios y riesgos

Definiciones para:

Requisito(s) regulatorio(s) aplicable(s) (ICH E6, 1.4)

Aprobación (en relación con las juntas de revisión institucional [JRI]) (ICH E6, 1.5)
Consentimiento informado (ICH E6, 1.28) Manual del investigador (ICH E6, 1.36)

PRINCIPIO 5 REVISIÓN POR CEI/JRI

La investigación con seres humanos debe contar con la aprobación/opinión favorable de un comité ético independiente/junta de revisión institucional (CEI/JRI) antes de iniciarse.

El "... protocolo debe someterse a la consideración, comentario, orientación y, en su caso, aprobación de un comité de revisión ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Este comité independiente debe estar en conformidad con las leyes y reglamentos del país en el que se realiza el experimento de investigación..." (Declaración de Helsinki)
"No presentar un protocolo al comité debe considerarse una violación clara y grave de las normas éticas". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 2)

Aplicación
El Principio 5 se aplica mediante la revisión del protocolo por parte de un CEI/JRI que esté constituido y funcione de acuerdo con las BPC y las leyes y regulaciones nacionales/locales aplicables.

Preguntas y respuestas
¿Cuál es el objetivo de obtener la revisión del protocolo por parte del CEI/JRI?

Es el CEI/JRI "... cuya responsabilidad es velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos humanos que participan en un ensayo y proporcionar una garantía pública de dicha protección, entre otras cosas, mediante la revisión y la aprobación/opinión favorable sobre el protocolo del ensayo..." (ICH E6, 1.27)

El principal objetivo del CEI/JRI es la revisión ética del protocolo. Sin embargo, "... la revisión científica y el examen ético no pueden separarse: una investigación científicamente poco sólida en la que participen seres humanos es ipso facto contraria a la ética, ya que puede exponerlos a riesgos o incomodidades sin ningún propósito; incluso si no hay riesgo de lesiones, la pérdida de tiempo de los sujetos y de los investigadores en actividades improductivas representa la pérdida de un recurso valioso. Por lo tanto, normalmente un comité de revisión ética considera tanto los aspectos científicos como los éticos de la investigación propuesta. Debe llevar a cabo u organizar una revisión científica adecuada o verificar que un organismo experto competente ha determinado que la investigación es científicamente sólida..." (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 2).
La revisión por parte del CEI/JRI también ayuda a garantizar que la investigación sea evaluada por una parte independiente del ensayo. "Los comités de revisión deben ser independientes del equipo de investigación, y cualquier beneficio económico directo u otro beneficio material que puedan obtener de la investigación no debe depender del resultado de su revisión". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Directriz 2)

¿Cómo promueven su independencia la composición y el funcionamiento del CEI/JRI dentro de las BPC?

Dentro de las BPC, "el CEI/JRI debe estar formado por un número razonable de miembros, que colectivamente tengan las calificaciones y la experiencia para revisar y evaluar la ciencia, los aspectos médicos y la ética del ensayo propuesto". Se recomienda que el CEI/JRI incluya:

(a) al menos cinco miembros, (b) al menos un miembro cuya principal área de interés sea un área

no científica, (c) al menos un miembro que sea independiente de la institución/sede del ensayo". (ICH E6, sección 3.2)

En su funcionamiento, "sólo los miembros del CEI/JRI independientes del investigador y del patrocinador del ensayo deben votar/opinar sobre un asunto relacionado con el ensayo". (ICH E6, Sección 3.2).

"Para mantener la independencia del comité de revisión respecto a los investigadores y patrocinadores y evitar conflictos de intereses, ningún miembro que tenga un interés especial o particular, directo o indirecto, en una propuesta debe participar en su evaluación si dicho interés puede subvertir el juicio objetivo del miembro. Los miembros de los comités de revisión ética deben estar sujetos a las mismas normas de divulgación que el personal de investigación científica y médica en lo que respecta a intereses financieros o de otro tipo que puedan interpretarse como conflictos de intereses. En la práctica, una forma de evitar este tipo de conflicto de intereses es que la comisión insista en una declaración de posible conflicto de intereses por parte de cualquiera de sus miembros. El miembro que haga tal declaración deberá retirarse, si hacerlo es claramente la acción apropiada, ya sea a discreción del propio miembro o a petición de los demás miembros. Antes de retirarse, el miembro debe poder hacer comentarios sobre el protocolo o responder a las preguntas de los demás miembros". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 2)

"El investigador puede proporcionar información sobre cualquier aspecto del ensayo, pero no debe participar en las deliberaciones del CEI/JRI ni en la votación/opinión del CEI/JRI ". (ICH E6, Sección 3.2)

"Debe haber un método predefinido para llegar a una decisión (por ejemplo, por consenso, por votación); se recomienda que las decisiones se tomen por consenso, siempre que sea posible; cuando el consenso parezca improbable, se recomienda que el CE vote". (Directrices operativas de la OMS para comités de ética que revisan investigaciones biomédicas, Sección 7, Toma de decisiones)

Dentro de las BPC, ¿qué se entiende por dictamen "previo" del CEI/JRI?

Las BPC exigen que "[a]ntes de iniciar un ensayo, el investigador/la institución debe contar con la aprobación/opinión favorable por escrito y fechada del CEI/JRI para el protocolo del ensayo, el formulario de consentimiento informado escrito, las actualizaciones del formulario de consentimiento, los procedimientos de reclutamiento de sujetos (por ejemplo, anuncios) y cualquier otra información escrita que se vaya a proporcionar a los sujetos". (ICH E6, Sección 4.4)
"El CEI/JRI debe establecer, documentar por escrito y seguir sus procedimientos, que deben incluir: ... especificar que ningún sujeto debe ser admitido en un ensayo antes de que el CEI/JRI emita su aprobación/opinión favorable por escrito del ensayo." (ICH E6, Sección 3.3)

¿Cuál es la autoridad del CEI/JRI para emitir una decisión/opinión sobre el protocolo?

El CEI/JRI puede emitir una decisión/opinión que puede ser positiva, condicional o negativa. Independientemente de la naturaleza de la decisión/opinión, debe documentarse y comunicarse por escrito al solicitante.

Aprobación/opinión favorable. Esta decisión/opinión positiva es necesaria antes de iniciar un nuevo protocolo y antes de realizar cambios en un protocolo que haya recibido previamente una

aprobación/opinión favorable. Al comunicar esta decisión/opinión al solicitante, el CEI/JRI deberá incluir una declaración de las responsabilidades del solicitante.

Modificaciones necesarias antes de su aprobación/opinión favorable. Se trata de una decisión/opinión condicional que requiere la respuesta del solicitante y la consideración de la respuesta del solicitante por parte del CEI/JRI. La aplicación del protocolo/cambio(s) de protocolo no podrá tener lugar hasta que se realicen las modificaciones requeridas y el CEI/JRI haya emitido una aprobación/opinión favorable basada en dichas modificaciones. En el caso de una decisión/opinión condicional, cualquier requerimiento del CEI/JRI, incluyendo sugerencias claras para la revisión y el procedimiento para que la solicitud sea revisada nuevamente, deberá especificarse en una comunicación escrita al solicitante. La comunicación escrita debe enfatizar que ninguna actividad de estudio que requiera la aprobación/opinión favorable del CEI/JRI podrá llevarse a cabo en virtud de una decisión condicional.

Desaprobación/opinión negativa. Esta decisión/opinión negativa puede aplicarse a la desaprobación/opinión negativa de un nuevo protocolo o a la desaprobación/opinión negativa de cambios en un protocolo en curso. La comunicación de una desaprobación/opinión negativa debe incluir la(s) razón(es) claramente expuesta(s) de la decisión/opinión negativa.
Terminación/suspensión de cualquier aprobación previa/opinión favorable. Esta decisión/opinión negativa constituye una acción del CEI/JRI para dar por terminada o suspender su aprobación/opinión favorable previa. La comunicación escrita del CEI/JRI debe incluir las razones claramente expuestas de esta decisión/opinión.

Aplicación

La responsabilidad de aplicar este principio es compartida por los CEI/JRI, los investigadores, los patrocinadores y los reguladores.

Un CEI/JRI debidamente constituido y operativo revisa el protocolo (y/o cualquier cambio propuesto al protocolo) y proporciona al investigador una decisión/opinión por escrito. Los procedimientos escritos del CEI/JRI deben garantizar que no se admita a ningún sujeto en un ensayo ni se inicien desviaciones o cambios en el protocolo antes de que el CEI/JRI emita su aprobación/opinión favorable.

Los investigadores presentan el protocolo del estudio a su(s) CEI/JRI y son responsables de obtener una aprobación/opinión favorable antes de enviar a cualquier sujeto al ensayo. Los investigadores no deben realizar ninguna desviación o cambio en el protocolo sin el acuerdo del patrocinador y la revisión previa y la aprobación/opinión favorable documentada del CEI/JRI de una modificación, excepto cuando sea necesario para eliminar un peligro inmediato para los sujetos de la investigación. (Véase el Principio 6 de las BPC de la OMS: Cumplimiento del protocolo)

El patrocinador desarrolla el protocolo, selecciona a los investigadores/instituciones calificadas y confirma que cada investigador ha hecho que el protocolo del estudio sea revisado por un CEI/JRI y ha recibido la aprobación/opinión favorable del CEI/JRI.

De acuerdo con las leyes/regulaciones aplicables, los reguladores pueden consultar a los investigadores, patrocinadores y/o CEI/JRI para asegurar el cumplimiento de los requisitos de revisión de los CEI/JRI. Los reguladores también deben alentar a los CEI/JRI a que se comuniquen directamente con ellos sobre los problemas o inquietudes que puedan encontrar en

su revisión de los ensayos en seres humanos.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades)

Para CEI/JRI, refiérase a: Responsabilidades (ICH E6, Sección 3.1)
Composición, funciones y operaciones (ICH E6, Sección 3.2) Procedimientos (ICH E6, Sección 3.3)
Registros (ICH E6, Sección 3.4)

Constitución de un CE (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 4)
Revisión (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que revisan investigaciones biomédicas, Sección 6)
Toma de decisiones (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que revisan la investigación biomédica, Sección 7)
Comunicar una decisión (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 8)
Seguimiento (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 9)
Documentación y archivo (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 10)
Comités de revisión ética (Directriz 2) y Revisión ética de la investigación patrocinada externamente (Directriz 3), (Directrices Éticas Internacionales del CIOMS, 2002)

Para investigadores clínicos, consulte
Comunicación con el CEI/JRI (ICH E6, sección 4.4)

Para los patrocinadores, consulte:

Confirmación de la revisión por el CEIC (ICH E6, sección 5.11)

Para las autoridades reguladoras, consulte:

Sondeo y evaluación de las prácticas de revisión ética (guía complementaria a las Directrices operativas para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas), OMS, 2002.

Véase también:

Discusión sobre los Principios de las BPC de la OMS:
Principio 2 de las BPC: Protocolo
Principio 4 de las BPC: Evaluación beneficio-riesgo
Principio 6 de las BPC: Cumplimiento del protocolo
Principio 8 de las BPC: Revisión continua/evaluación continua de beneficios y riesgos

Definiciones para:

Aprobación (en relación con las juntas de revisión institucional (JRI)) (ICH E6, 1.5) Comité de Ética Independiente (CEI) (ICH E6, 1.27)
Junta de Revisión Institucional (JRI) (ICH E6, 1.31)
Dictamen (en relación con el Comité Ético Independiente) (ICH E6, 1.42)

PRINCIPIO 6 CUMPLIMIENTO DELPROTOCOLO

La investigación con seres humanos debe realizarse de conformidad con el protocolo aprobado.

Una vez que el CEI/JRI otorga su aprobación/decisión favorable sobre el protocolo, es esencial que el ensayo se lleve a cabo de conformidad con dicho protocolo para que la decisión sobre la aceptabilidad ética del ensayo siga siendo válida.
"El investigador no debe aplicar ninguna desviación o cambio del protocolo sin el acuerdo del patrocinador y la revisión previa y la aprobación/opinión favorable documentada del CEI/JRI de una modificación, excepto cuando sea necesario para eliminar un peligro o peligros inmediatos para los sujetos del ensayo, o cuando el cambio o cambios sólo afecten a aspectos logísticos o administrativos del ensayo (por ejemplo, cambio de monitor o monitores, cambio de número o números de teléfono)" (ICH E6, Sección 4.5).

Aplicación
El Principio 6 se aplica mediante: (1) el cumplimiento verificable por parte del investigador de los requisitos del protocolo; (2) la presentación de cualquier cambio en el protocolo al patrocinador y al CEI/JRI (con aprobación/opinión favorable) antes de su aplicación; y (3) la supervisión efectiva del estudio por parte del patrocinador.

Preguntas y respuestas
¿Qué significa realizar el ensayo conforme al protocolo?

Cumplir el protocolo significa realizar todas las actividades del estudio contempladas en el protocolo (es decir, identificar, informar, seleccionar, tratar, observar, registrar, retirar, finalizar, notificar, analizar) de la manera precisa especificada en el protocolo aprobado.

Es especialmente importante que las actividades del estudio más críticas para garantizar los derechos y el bienestar de los sujetos y la calidad e integridad de los datos de seguridad y eficacia se lleven a cabo estrictamente de acuerdo con el protocolo aprobado, incluyendo, entre otras, las siguientes:

- informar plenamente a los sujetos y obtener su acuerdo y consentimiento documentado antes de inscribirlos en el estudio;
- seleccionar a los sujetos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión;
- tratar a los sujetos con el producto en investigación según lo especificado en el protocolo;
- Observar y registrar con precisión los datos clave de seguridad y eficacia;

notificar inmediatamente al patrocinador todos los acontecimientos adversos graves, excepto aquellos que el protocolo u otro documento (por ejemplo, el manual del investigador) indique que no requieren notificación inmediata.

¿Cómo se garantiza y documenta el cumplimiento del protocolo dentro de la BPC?

El primer paso para promover el cumplimiento de los protocolos es la elaboración de un protocolo bien diseñado y claramente redactado. (Véase el Principio de las BPC de la OMS 2: Protocolo).

Para garantizar y documentar la comprensión del protocolo, "[e]l patrocinador debe obtener el consentimiento del investigador/institución para: (a) Realizar el ensayo de conformidad con las

BPC, con los requisitos normativos aplicables y con el protocolo acordado por el patrocinador y aprobado/opinión favorable del CE/JRI...” (ICH E6, Sección 5.6).

“El investigador/institución y el patrocinador deben firmar el protocolo, o un contrato alternativo, para confirmar que están de acuerdo” en realizar el estudio de acuerdo con el protocolo. (ICH E6, sección 4.5; véase también la sección 5.6)

Una vez que el estudio está en marcha, el cumplimiento del protocolo se garantiza, en principio, mediante la supervisión del investigador y el seguimiento del estudio por parte del patrocinador. Dentro de las BPC, los objetivos de la supervisión del ensayo incluyen explícitamente la verificación de que “... [l]a realización del ensayo se ajusta al protocolo/modificación(es) aprobado(s) en ese momento”, con las BPC y con los requisitos regulatorios aplicables”. (ICH E6, sección 5.18)

“El monitor debe presentar un informe escrito al patrocinador después de cada visita al sitio de ensayo o comunicación relacionada con el ensayo”. (ICH E6, sección 5.18)

“El incumplimiento del protocolo, de los POE, de las BPC y/o de los requisitos reglamentarios aplicables por parte de un investigador/institución o por parte de miembros del personal del patrocinador deberá dar lugar a una acción rápida por parte del patrocinador para garantizar el cumplimiento”. (ICH E6, Sección 5.20)

“... Si el monitoreo y/o la auditoría identifican un incumplimiento grave y/o persistente por parte de un investigador/institución, el patrocinador debe poner fin a la participación del investigador/institución en el ensayo...” (ICH E6, sección 5.20).
El CEI/JRI también puede dar por terminada o suspender cualquier aprobación previa/opinión favorable. Dentro de las BPC, esto incluiría la autoridad para terminar o suspender una aprobación/opinión favorable cuando se reciba información de que el estudio no se está llevando a cabo de conformidad con el protocolo u otros requisitos del CEI/JRI.

¿Quién es responsable del cumplimiento del protocolo?

El investigador tiene contacto directo con los sujetos del estudio y es el principal responsable del cumplimiento de las disposiciones del protocolo. El investigador también tiene la responsabilidad de supervisar personalmente a todo el personal del estudio y de garantizar su cumplimiento del protocolo.

El patrocinador tiene la responsabilidad de supervisar el estudio y asegurarse de que el investigador y el personal del sitio cumplen el protocolo.

Aplicación

La responsabilidad de aplicar este principio es compartida por los CEI/JRI, los investigadores, los patrocinadores y los reguladores.

Los procedimientos escritos del CEI/JRI deben garantizar que no se admita a ningún sujeto en un ensayo y que no se inicien desviaciones o cambios del protocolo antes de que el CEI/JRI emita su aprobación/opinión favorable.

Los investigadores deben estar completamente familiarizados con el protocolo y son responsables de realizar el ensayo de acuerdo con el protocolo. Los investigadores no deben implementar ninguna desviación o cambio del protocolo sin el acuerdo del patrocinador y la

revisión previa y la aprobación documentada/opinión favorable de la(s) JRI/CEI de una modificación, excepto cuando sea necesario para eliminar un peligro inmediato para los sujetos de investigación.

El patrocinador supervisa el estudio para asegurar el cumplimiento del protocolo por parte del investigador y toma medidas para asegurar el cumplimiento o finalizar el ensayo en caso de incumplimiento. Si el seguimiento y/o la auditoría identifican un incumplimiento grave y/o persistente por parte de un investigador/institución, el patrocinador deberá poner fin a la participación del investigador/institución en el ensayo. Todas las partes, incluido el CEI/JRI, deberán ser notificadas en tales casos.
De acuerdo con las leyes/regulaciones aplicables, los reguladores podrán solicitar al investigador o patrocinador que garantice el cumplimiento de los requisitos de adhesión al protocolo. Los reguladores deberán ser notificados con prontitud cuando un patrocinador identifique un incumplimiento grave y/o persistente por parte de un investigador/institución que lleve a la terminación de la participación del investigador/institución en un estudio.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades)

Para CEI/JRI, consulte:

Responsabilidades (ICH E6, Sección 3.1)
Procedimientos (ICH E6, Sección 3.3)

Para investigadores clínicos, consulte:

Cumplimiento del protocolo (ICH E6, Sección 4.5)

Para los patrocinadores, consulte:

Acceso a registros (ICH E6, Sección 5.15)
Supervisión (ICH E6, Sección 5.18)
Incumplimiento (ICH E6, Sección 5.20)

Para las autoridades reguladoras, consulte:

Directrices de la OMS sobre buenas prácticas clínicas (BPC) para ensayos con productos farmacéuticos, 1995

Véase también:

Debate sobre los Principios de las BPC de la OMS: Principio de las BPC 2: Protocolo

Definiciones para:

Cumplimiento (en relación con los ensayos) (ICH E6, 1.15) Seguimiento (ICH E6, 1.38)

PRINCIPIO 7 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se debe obtener el consentimiento informado y libre de cada sujeto antes de su participación en la investigación, de acuerdo con la(s) cultura(s) y requisitos nacionales. Cuando un sujeto no sea capaz de dar su consentimiento informado, deberá obtenerse el permiso de un representante legalmente autorizado de acuerdo con la legislación aplicable.

“En particular, nadie será sometido, sin su libre consentimiento, a experimentos médicos o científicos”. (Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos de las Naciones Unidas)

“Los sujetos deben ser voluntarios y participantes informados en el proyecto de investigación”. (Declaración de Helsinki)

“Existe un amplio consenso en que el proceso de consentimiento puede analizarse como un proceso que contiene tres elementos: información, comprensión y voluntariedad”. (Informe Belmont)

“Para toda investigación biomédica en seres humanos, el investigador debe obtener el consentimiento informado voluntario del posible sujeto o, en el caso de un individuo que no sea capaz de dar su consentimiento informado, el permiso de un representante legalmente autorizado de acuerdo con la legislación aplicable. La renuncia al consentimiento informado debe considerarse poco común y excepcional, y en todos los casos debe ser aprobada por un comité de revisión ética”. (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Directriz 4)
“La obtención del consentimiento informado es un proceso que comienza cuando se establece el contacto inicial con un posible sujeto y continúa a lo largo de todo el estudio. Informando a los posibles sujetos, repitiendo y explicando, respondiendo a sus preguntas a medida que surgen y asegurándose de que cada individuo comprende cada procedimiento, los investigadores obtienen su consentimiento informado y, al hacerlo, mantienen el respeto por su dignidad y autonomía”. (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 4)

Aplicación
El Principio 7 se aplica a través de un proceso de información y garantía de comprensión por parte de los sujetos del estudio (y/o sus representantes legalmente autorizados) sobre la investigación y la obtención de su consentimiento, incluido el consentimiento informado por escrito.

Preguntas y respuestas
¿Qué se entiende por consentimiento “libremente otorgado” o participación “voluntaria” en una investigación? ¿Cómo se aplica en el marco de las BPC?

“El consentimiento informado se basa en el principio de que las personas competentes tienen derecho a decidir libremente si desean participar en una investigación. El consentimiento informado protege la libertad de elección del individuo y respeta su autonomía”. (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 4)

“Un acuerdo para participar en una investigación sólo constituye un consentimiento válido si se da voluntario. Este elemento del consentimiento informado requiere condiciones libres de coacción e influencia indebida”. (Informe Belmont)

“Las presiones injustificables suelen producirse cuando personas en posiciones de autoridad

o influencia dominante -especialmente cuando hay posibles sanciones de por medio- instan a un sujeto a seguir un curso de acción. ... [L]a influencia indebida incluiría acciones como manipular la elección de un individuo mediante la influencia controladora de un pariente cercano y amenazar con retirar servicios médicos a los que, de otro modo, tendría derecho." (Informe Belmont)

"La calidad del consentimiento de los posibles sujetos que son miembros subalternos o subordinados de un grupo jerárquico requiere una cuidadosa consideración, ya que su aceptación como voluntarios puede estar indebidamente influida, justificada o no, por la expectativa de un trato preferente si aceptan o por el temor a la desaprobación o a represalias si se niegan". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 13)

"... El investigador no debe dar garantías injustificables sobre los beneficios, riesgos o inconvenientes de la investigación, por ejemplo, ni inducir a un pariente cercano o a un líder de la comunidad a influir en la decisión de un posible sujeto". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 6)

¿Qué se entiende por "de acuerdo con la(s) cultura(s) y requisitos nacionales"?

> "En algunas culturas, un investigador sólo puede entrar en una comunidad para realizar una investigación o acercarse a posibles sujetos para obtener su consentimiento individual después de obtener el permiso de un líder de la comunidad, un consejo de ancianos u otra autoridad designada. Estas costumbres deben respetarse. Sin embargo, en ningún caso el permiso de un líder comunitario u otra autoridad puede sustituir al consentimiento individual informado". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 4)

¿Qué se entiende por consentimiento "informado"?

"El consentimiento informado es la decisión de participar en una investigación, tomada por una persona competente que ha recibido la información necesaria, que ha comprendido adecuadamente la información y que, tras considerar la información, ha llegado a una decisión sin haber sido sometida a coerción, influencia o inducción indebidas o intimidación". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 4)

¿Quién puede administrar el consentimiento informado?

La persona que realice la entrevista de consentimiento debe tener conocimientos sobre el estudio y ser capaz de responder preguntas. Algunos patrocinadores y algunos CEI/JRI requieren que el investigador clínico realice personalmente la entrevista de consentimiento. Si alguien que no sea el investigador clínico realiza la entrevista y obtiene el consentimiento, el investigador clínico debe asegurarse de que esta responsabilidad se delega formalmente y que la persona delegada esté calificada y reciba la formación adecuada para llevar a cabo esta actividad.

¿Qué "información" debe darse a los sujetos del estudio de acuerdo con la BPC?

Las BPC reconocen que ciertos elementos esenciales del consentimiento informado deben incluirse en la discusión sobre el consentimiento informado, en el formulario escrito de consentimiento informado y en cualquier otra información que se proporcione a los sujetos que participen en el estudio. Toda la información debe comunicarse de forma exhaustiva y

comprensible para el sujeto de la investigación. Esto incluye, pero no se limita a:

- título del protocolo;
- identidad del patrocinador;
- identidad del investigador clínico y afiliación institucional del investigador;
- fuente de financiación de la investigación (por ejemplo, pública, privada o ambas);
- que el ensayo implica investigación;
- que la participación del sujeto en el ensayo es voluntaria y que el sujeto puede negarse a participar o retirarse del ensayo, en cualquier momento, sin penalización ni pérdida de los beneficios a los que tenga derecho;
- la finalidad del ensayo;
- el tratamiento o tratamientos del ensayo y la probabilidad de asignación aleatoria a cada tratamiento;
- los procedimientos que se seguirán en el ensayo, incluidos todos los procedimientos invasivos;
- las responsabilidades del sujeto;
- aquellos aspectos del ensayo que sean experimentales;
- los riesgos o inconvenientes razonablemente previsibles para el sujeto y, en su caso, para el embrión, el feto o el lactante;
- los beneficios razonablemente esperados. Cuando no exista un beneficio clínico previsto para el sujeto, éste deberá ser informado de ello;
- los procedimientos o tratamientos alternativos que pueden estar a disposición del sujeto, así como sus importantes beneficios y riesgos potenciales;
- la indemnización y/o el tratamiento disponible para el sujeto en caso de lesión relacionada con el ensayo;
- el dinero prorrateado anticipado u otras formas de pago (por ejemplo, bienes materiales), en su caso, al sujeto por participar en el ensayo;
- los gastos previstos, en su caso, para el sujeto por participar en el ensayo. Esto puede incluir gastos para el sujeto por atención médica rutinaria por condiciones que no están dentro del alcance de la investigación;
- que el monitor o monitores, el auditor o auditores, el CEI/JRI y las autoridades reguladoras tendrán acceso directo a los historiales médicos originales del sujeto para verificar los procedimientos y/o datos del ensayo clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto, en la medida en que lo permitan las leyes y reglamentos aplicables y que, al firmar un formulario de consentimiento informado por escrito, el sujeto o su representante legalmente autorizado autoriza dicho acceso;
- que los registros que identifiquen al sujeto serán confidenciales y, en la medida en que

lo permitan las leyes y/o reglamentos aplicables, no se harán públicos. Si se publican los resultados del ensayo, la identidad del sujeto seguirá siendo confidencial;

- los riesgos potenciales en caso de que se comprueben las medidas de confidencialidad (por ejemplo, estigmatización, pérdida de reputación, posible pérdida de capacidad de ser asegurado);
- que el sujeto o su representante legalmente autorizado serán informados oportunamente si se dispone de información que pueda ser relevante para la voluntad del sujeto de continuar participando en el ensayo;
- la(s) persona(s) de contacto para obtener más información sobre el ensayo y los derechos de los sujetos de investigación, y a quién dirigirse en caso de lesiones relacionadas con el ensayo;
- las circunstancias y/o razones previsibles por las que se puede poner fin a la participación del sujeto en el ensayo;
- la duración prevista de la participación del sujeto en el ensayo;
- el número aproximado de sujetos implicados en el ensayo.

"Nunca debe ocultarse información sobre los riesgos con el fin de obtener la cooperación de los sujetos, y siempre deben darse respuestas sinceras a las preguntas directas sobre la investigación. Se debe tener cuidado de distinguir los casos en los que la revelación destruiría o invalidaría la investigación de los casos en los que la revelación simplemente incomodaría al investigador." (Informe Belmont)

Debe prestarse la debida atención a la obtención del consentimiento para la recopilación y/o utilización de especímenes biológicos, incluidos los fines futuros. Se están elaborando orientaciones en este ámbito (véanse las Directrices Éticas Internacionales de la CIOMS; el Informe de la CIOMS sobre Farmacogenética - Hacia la mejora del tratamiento con medicamentos, 2005; los Protocolos Adicionales del Consejo de Europa [CDBI] al Convenio de Oviedo, 2005).

¿Qué se entiende por "comprensión"? Es decir, ¿cómo se aseguran los investigadores de que los sujetos comprenden la información sobre el estudio y cómo se aplica esto de acuerdo con las BPC?

"La forma y el contexto en que se transmite la información son tan importantes como la propia información. Por ejemplo, presentar la información de forma desorganizada y rápida, conceder muy poco tiempo para la reflexión o restringir las oportunidades de formular preguntas pueden afectar negativamente a la capacidad del sujeto para tomar una decisión informada". (Informe Belmont)

"Informar al sujeto individual no debe consistir simplemente en una recitación ritual del contenido de un documento escrito. Más bien, el investigador debe transmitir la información, ya sea oralmente o por escrito, en un lenguaje que se adapte al nivel de comprensión del individuo. El investigador debe tener en cuenta que la capacidad del posible sujeto para comprender la información necesaria para dar su consentimiento informado depende de su madurez, inteligencia, educación y sistema de creencias... Seguidamente, el investigador debe asegurarse de que el posible sujeto ha comprendido

adecuadamente la información. El investigador debe dar a cada uno plena oportunidad de hacer preguntas y debe responderlas de forma honesta, sin demora y completa. En algunos casos, el investigador puede administrar una prueba oral o escrita o determinar de otro modo si la información ha sido comprendida adecuadamente". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 4)

¿Qué se entiende por "personas vulnerables"?

En general, todos los individuos, incluidos los voluntarios sanos, que participan como sujetos de investigación deben considerarse intrínsecamente vulnerables porque:

1) durante el transcurso del estudio están (o pueden estar) expuestos a un producto en investigación cuya seguridad y eficacia se desconocen o no se comprenden completamente; y
2) puede haber otros factores (sociales, culturales, económicos, psicológicos, médicos) que afecten negativamente a la capacidad de los sujetos para tomar decisiones racionales y objetivas que protejan sus propios intereses, pero que pueden no ser evidentes para el investigador.

Algunas vulnerabilidades pueden identificarse fácilmente porque son obvias (por ejemplo, sujetos institucionalizados, individuos con capacidades mentales disminuidas) o relevantes para la investigación (por ejemplo, niños que participan en un ensayo de vacunas pediátricas). Otras vulnerabilidades de los sujetos pueden no identificarse tan fácilmente (por ejemplo, sujetos sin hogar o económicamente desfavorecidos). Los sujetos también pueden volverse más o menos vulnerables a lo largo de un estudio a medida que cambian las circunstancias sobre su estado de salud y sus vidas.

"Las personas vulnerables son aquellas que son relativamente (o absolutamente) incapaces de proteger sus propios intereses. En términos más formales, pueden carecer de suficiente poder, inteligencia, educación, recursos, fuerza, u otros atributos necesarios para proteger sus propios intereses". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 13)

Ejemplos de personas vulnerables son, entre otros: los niños, las personas con capacidad mental disminuida, los presos, las personas internadas (incluidos los huérfanos), los pacientes en situaciones de emergencia, las personas económicamente desfavorecidas y las personas que no pueden dar su consentimiento.
"Un caso especial de injusticia es la participación de sujetos vulnerables. Ciertos grupos, como las minorías raciales, los económicamente desfavorecidos, los muy enfermos y los institucionalizados, pueden ser buscados continuamente como sujetos de investigación debido a su fácil disponibilidad en los entornos donde se lleva a cabo la investigación. Dada su situación de dependencia y su capacidad de libre consentimiento, que a menudo se ve comprometida, se les debe proteger contra el peligro de que participen en la investigación únicamente por conveniencia administrativa o porque son fáciles de manipular debido a su enfermedad o condición socioeconómica". (Informe Belmont)

¿Qué protecciones especiales se requieren para que las poblaciones vulnerables puedan participar en la investigación?

"En el caso de un sujeto de investigación que sea legalmente incompetente, física o

mentalmente incapaz de dar su consentimiento o sea un menor legalmente incompetente, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legalmente autorizado de acuerdo con la legislación aplicable. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que la investigación sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse de otra manera, en personas legalmente competentes." (Declaración de Helsinki)

"Es posible que haya que adoptar medidas especiales cuando la comprensión esté muy limitada... por ejemplo, por condiciones de inmadurez o discapacidad mental. Cada clase de sujetos que podrían considerarse incompetentes (por ejemplo, los bebés y los niños pequeños, los pacientes con discapacidad mental, los enfermos terminales y los comatosos) debe considerarse en sus propios términos. Sin embargo, incluso para estas personas, el respeto exige darles la oportunidad de elegir, en la medida de sus posibilidades, si desean o no participar en la investigación. Las objeciones de estos sujetos a participar deben ser respetadas, a menos que la investigación implique proporcionarles una terapia no disponible en otro lugar. El respeto a las personas también exige solicitar el permiso de otras partes para proteger a los sujetos de cualquier daño. Así pues, se respeta a esas personas tanto reconociendo sus propios deseos como recurriendo a terceros para protegerlas de cualquier daño". (Informe Belmont)
"Los terceros elegidos deben ser aquellos que tengan más probabilidades de comprender la situación del sujeto incompetente y de actuar en el mejor interés de esa persona. La persona autorizada para actuar en nombre del sujeto debe tener la oportunidad de observar la investigación a medida que avanza para poder retirar al sujeto de la investigación, si tal acción parece que es para el mejor interés del sujeto." (Informe Belmont)

¿Cómo se documenta el consentimiento informado? ¿Es suficiente con conseguir que el sujeto (o su representante) firme un documento de consentimiento? ¿Cómo debe documentarse el proceso a lo largo del estudio?

"La obtención del consentimiento informado es un proceso que comienza cuando se establece el contacto inicial con un posible sujeto y continúa a lo largo de todo el estudio. Informando a los posibles sujetos, repitiendo y explicando, respondiendo a sus preguntas a medida que surgen y asegurándose de que cada individuo comprende cada procedimiento, los investigadores obtienen su consentimiento informado y, al hacerlo, manifiestan respeto por su dignidad y autonomía. Cada persona debe disponer del tiempo necesario para tomar una decisión, incluido el tiempo para consultar con sus familiares u otras personas. Deben reservarse tiempo y recursos adecuados para los procedimientos de consentimiento informado". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 4)

"El consentimiento puede manifestarse de varias maneras. El sujeto puede dar a entender su consentimiento mediante acciones voluntarias, expresarlo oralmente o firmar un formulario de consentimiento. Por regla general, el sujeto debe firmar un formulario de consentimiento o, en caso de que sea incompetente, debe hacerlo un tutor legal u otro representante debidamente autorizado … Cuando el consentimiento se haya obtenido oralmente, los investigadores son responsables de proporcionar documentación o prueba del consentimiento". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 4)
Cuando se produzcan cambios materiales en las condiciones o los procedimientos de un estudio, y también periódicamente en los estudios a largo plazo, el investigador deberá

solicitar de nuevo el consentimiento informado de los sujetos...” (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la Directriz 4).

¿Es ético incluir a sujetos que no pueden dar su consentimiento?

“La investigación en individuos de los que no es posible obtener el consentimiento, incluido el consentimiento por poder o anticipado, sólo debe realizarse si la condición física o mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población objeto de la investigación. Las razones específicas para involucrar a sujetos de investigación con una condición que los incapacita para dar su consentimiento informado deben indicarse en el protocolo del experimento para consideración y aprobación del comité de revisión...” (Declaración de Helsinki)
“Cuando exista una justificación ética y científica para llevar a cabo investigaciones con personas incapaces de dar su consentimiento informado, el riesgo de las intervenciones de investigación que no ofrezcan perspectivas de beneficio directo para el sujeto individual no debe ser más probable ni mayor que el riesgo asociado a la examinación médica o psicológica rutinaria de dichas personas. Pueden permitirse aumentos leves o menores por encima de dicho riesgo cuando exista una justificación científica o médica imperiosa para dichos aumentos y cuando un comité de revisión ética los haya aprobado”. (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Guía 9)

¿Cuándo debe obtenerse el consentimiento informado? ¿Qué se entiende por “antes de la participación en el ensayo”?
Debe obtenerse el consentimiento informado de cada sujeto o de su representante legal antes de involucrar al sujeto en cualquier actividad específica del estudio. Esto incluye las pruebas diagnósticas o de otro tipo que se administran únicamente para determinar la idoneidad del sujeto para participar en la investigación.

Aplicación
La responsabilidad de aplicar y supervisar el proceso de consentimiento informado la comparten los patrocinadores, los investigadores clínicos, los CEI/JRI y las autoridades reguladoras.
Los CEI/JRI son responsables de:
Revisar el documento de consentimiento informado para asegurarse de que es correcto, completo y está redactado en un lenguaje comprensible para los posibles sujetos del estudio y traducido a otros idiomas, si procede;
solicitar modificaciones del documento de consentimiento informado, según proceda; y a su discreción, observar el proceso de consentimiento y la investigación.
Los investigadores son responsables de garantizar que:
El personal encargado de obtener el consentimiento informado reciba una capacitación adecuada, tanto en ética de la investigación como en los requisitos del protocolo específico del estudio;
el CEI/JRI revisa y aprueba el formulario de consentimiento informado y demás información por escrito que se utilizará en el estudio antes de su uso; y
se obtenga el consentimiento informado de cada sujeto o de su representante antes de involucrar al sujeto en cualquier actividad relacionada con el estudio, incluidas las pruebas diagnósticas o de otro tipo que se administren únicamente para determinar la idoneidad del sujeto para participar en la investigación.

Los patrocinadores son responsables de supervisar la investigación en los sitios de estudio para garantizar que éstos obtienen el consentimiento informado de todos los sujetos de estudio antes de su inclusión en el estudio de investigación.
De acuerdo con las leyes y reglamentos nacionales y locales, los reguladores pueden inspeccionar a las distintas partes que realizan o supervisan la investigación para asegurarse de que cumplen las leyes y reglamentos aplicables y subsanar los incumplimientos. Por ejemplo, los reguladores pueden inspeccionar los CEI/JRI para asegurarse de que los documentos y procedimientos de consentimiento informado se revisan adecuadamente; pueden inspeccionar a los investigadores clínicos para determinar si se obtuvo el consentimiento informado antes de la inclusión de los sujetos en el estudio; pueden inspeccionar a los patrocinadores para comprobar si los estudios se supervisan adecuadamente.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades)
Para todas las partes:
Directrices éticas internacionales del CIOMS para la investigación biomédica en seres humanos, directrices 4, 5, 6, 13, 14, 15 y 16 Investigación clínica de medicamentos en la población pediátrica.
tión (ICH E11)
Para IECs/IRBs, refiérase a: Responsabilidades (ICH E6, Sección 3.1)
Documentación (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, sección 5.3)
Elementos del examen (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, sección 6.2)
Comunicar una decisión (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 8)
Encuesta y evaluación de las prácticas de revisión ética (directriz complementaria de las Directrices operativas para los comités de ética que revisan la investigación biomédica), OMS, 2002
Para los investigadores clínicos, consulte Comunicación con el CEIC (ICH E6, Sección 4.4)
Consentimiento informado de los sujetos del ensayo (ICH E6, sección 4.8)
Para los patrocinadores, consulte:
Confirmación de la revisión por el CEIC (ICH E6, sección 5.11) Seguimiento (ICH E6, sección 5.18)

Para las autoridades reguladoras, consulte
Encuesta y evaluación de las prácticas de revisión ética (directriz complementaria de las Directrices operativas para los comités de ética que revisan la investigación biomédica), OMS, 2002
Guía para las inspecciones de investigadores clínicos (Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas, OPS, Anexo 4)
Véase también:
Discusión de los Principios de BPC de la OMS Principio 1 de BPC: Conducta ética
Principio 4 de BPC: Evaluación beneficio-riesgo
Definiciones para:
Consentimiento informado (ICH E6, 1.28)

Representante legalmente aceptable (ICH E6, 1.37) Sujetos vulnerables (ICH E6, 1.61) Bienestar (de los sujetos del ensayo) (ICH E6, 1,62)

La investigación con seres humanos sólo debe continuar si el perfil beneficio-riesgo sigue siendo favorable.
"Durante el transcurso del experimento, el científico a cargo debe estar preparado para terminar el experimento en cualquier etapa, si tiene causa probable para creer, en el ejercicio de la buena fe, la habilidad superior y el juicio cuidadoso que se le exige, que una continuación del experimento probablemente resulte en lesiones, incapacidad o muerte del sujeto experimental". (El Código de Nuremberg)
"... El comité de revisión ética debe realizar las revisiones adicionales que sean necesarias en el transcurso de la investigación, incluido el seguimiento de su progreso". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, directriz 2)
"... El comité tiene derecho a supervisar los ensayos en curso..." (Declaración de Helsinki)
"... Los patrocinadores de ensayos clínicos deben desarrollar un proceso para valorar, evaluar y actuar sobre la información de seguridad durante el desarrollo del fármaco de forma continua, con el fin de garantizar la identificación lo antes posible de los problemas de seguridad y tomar las medidas adecuadas para minimizar los riesgos. Tales pasos pueden incluir la modificación de los protocolos de estudio, para incorporar estrategias que garanticen que los participantes en los ensayos clínicos no están expuestos a riesgos indebidos." (Gestión de la información sobre seguridad de los ensayos clínicos, Informe del Grupo de Trabajo VI del CIOMS. Identificación y evaluación de riesgos a partir de datos de ensayos clínicos)

Aplicación
El Principio 8 se aplica mediante el desarrollo y la puesta en marcha de procesos para evaluar los riesgos y beneficios de la investigación a medida que se dispone de información adicional durante el transcurso del estudio. El Principio 8 abarca (1) la supervisión de la seguridad del estudio por parte del investigador o investigadores y del patrocinador (incluido el uso de un comité de supervisión de datos y seguridad [CEIS], cuando proceda); (2) la notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados u otros riesgos imprevistos al patrocinador, al CEI/CIR y a los organismos reguladores; (3) la revisión por parte del CEI/CEI de cualquier riesgo imprevisto a medida que se produzca, o a intervalos programados adecuados al grado de riesgo; (4) la revisión del protocolo, el manual del investigador y/o el documento de consentimiento informado según sea necesario, y la suspensión o finalización de los estudios si fuera necesario para proteger los derechos y el bienestar de los sujetos del estudio.

Preguntas y respuestas:
¿Cómo se identifican los riesgos imprevistos en el transcurso de un estudio?
Los investigadores y el personal del centro suelen ser los primeros en descubrir u observar riesgos imprevistos para los sujetos (por ejemplo, acontecimientos adversos graves inesperados; violaciones significativas de la confidencialidad) durante el transcurso de un estudio. Los patrocinadores también pueden identificar riesgos imprevistos para los sujetos en el transcurso de la supervisión del estudio o a partir de análisis provisionales de datos planificados.
"La revisión frecuente de los acontecimientos adversos graves y de interés especial, así como la evaluación general de todos los EA, independientemente de su gravedad, causalidad o

previsibilidad, debe realizarse periódicamente: (1) ad hoc, para los EA graves y de interés especial, (2) revisión general periódica y rutinaria de todos los datos, cuya frecuencia variará de un ensayo a otro y de un programa de desarrollo a otro y dependerá de muchos factores, y (3) revisiones desencadenadas por hitos específicos establecidos para un ensayo o un programa (por ej.p. ej. número de pacientes completados, fin del ensayo, fin del programa, preparación del resumen integrado de seguridad y una solicitud de comercialización". (Gestión de la información sobre seguridad de los ensayos clínicos, Informe del grupo de trabajo VI del CIOMS. Frecuencia de revisión de la información sobre seguridad)

¿Cómo deben comunicarse los acontecimientos adversos graves e inesperados (EAG) y a quién?
"Todos los acontecimientos adversos graves (EAS) deben notificarse inmediatamente al promotor, excepto aquellos EAS que el protocolo u otro documento (por ejemplo, el folleto del investigador) identifique como que no necesitan notificación inmediata. Los informes inmediatos deben ser seguidos con prontitud mediante informes escritos detallados. ... El investigador también debe cumplir con el/los requisito(s) reglamentario(s) aplicable(s) relacionado(s) con la notificación de reacciones adversas graves e inesperadas a la(s) autoridad(es) reguladora(s) y al CEIC". (ICH E6, Sección 4.11)
"Además de los criterios habituales para un informe acelerado, los acontecimientos adversos que no se consideren relacionados con el fármaco pero sí con el protocolo también deben notificarse de forma acelerada si son graves". (Gestión de la información sobre seguridad de los ensayos clínicos, Informe del Grupo de Trabajo VI del CIOMS. Notificación reglamentaria y otras comunicaciones de la información sobre seguridad de los ensayos clínicos)

¿Quién es el responsable de revisar el perfil beneficio-riesgo del producto o productos en investigación mientras dure el estudio?
Dentro de la BPC, el promotor es el principal responsable de la evaluación continua de la seguridad del medicamento o medicamentos en investigación y debe notificar con prontitud a todos los investigadores, instituciones y autoridades reguladoras implicados cualquier información que pudiera afectar negativamente a la seguridad de los sujetos, a la realización del ensayo o alterar la aprobación/opinión favorable del CEI/CEI para continuar con el ensayo. Dichas revisiones pueden ser realizadas por el personal del promotor (por ejemplo, médicos, estadísticos) o por una junta independiente de supervisión de datos y seguridad (DSMB), si se ha establecido una (véase más adelante).
El CEI/CIR también es responsable de "... seguir el progreso de todos los estudios para los que se haya tomado una decisión positiva, desde el momento en que se tomó la decisión hasta la finalización de la investigación". (Véase "Seguimiento", Sección 9, Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que revisan la investigación biomédica)

¿Cómo se llevan a cabo las revisiones de seguimiento?
Por lo general, los patrocinadores supervisan los ensayos para asegurarse de que (1) el estudio se está llevando a cabo de acuerdo con el protocolo aprobado, las BPC y los requisitos normativos aplicables, y (2) todos los datos, incluidos los informes sobre acontecimientos adversos, se registran y comunican de forma precisa y completa. El patrocinador también emplea a personas cualificadas (por ejemplo, médicos, estadísticos), según proceda, a lo largo de todas las fases del proceso del ensayo, para analizar los datos y preparar informes provisionales sobre el progreso del ensayo y los beneficios y riesgos del medicamento en investigación. El promotor también

puede establecer una junta independiente de supervisión de datos y seguridad (DSMB, véase más adelante) para revisar los datos acumulados. El promotor debe asegurarse de que la nueva información significativa que surja sobre un ensayo clínico se comparta con prontitud con todos los investigadores, las autoridades reguladoras y los CEI/CIE.
Por lo general, el CEI/CIR establece procedimientos para (1) garantizar que la nueva información que pueda afectar negativamente a la seguridad de los sujetos o a la realización del ensayo (por ejemplo, acontecimientos adversos graves/inesperados; riesgos imprevistos) se comunique al CEI/CIR; (2) llevar a cabo la revisión de seguimiento; y (3) comunicar las decisiones/opiniones al investigador.

¿Cuándo o con qué frecuencia debe realizarse una determinación beneficio-riesgo?
Debe llevarse a cabo una evaluación sin demora tras la recepción de nueva información significativa que pueda afectar negativamente a la seguridad de los sujetos o a la realización del ensayo. Por lo general, esta nueva información procede del investigador o investigadores clínicos, pero también puede proceder de un DSMB o del patrocinador del estudio.
"Un principio importante en la evaluación de los datos de seguridad de los ensayos clínicos es que, si bien los datos están diseñados para ser analizados de forma exhaustiva al final de un ensayo o programa de desarrollo, también deben ser evaluados de forma continua, de modo que las señales de seguridad importantes puedan detectarse a tiempo y que los participantes en el ensayo estén protegidos." (Gestión de la información sobre seguridad de los ensayos clínicos, Informe del Grupo de Trabajo VI del CIOMS. Identificación y evaluación de riesgos a partir de datos de ensayos clínicos)
Un patrocinador puede establecer un calendario de análisis provisionales. Por lo general, el protocolo del estudio describirá este calendario y también el enfoque estadístico para el análisis intermedio de los datos del ensayo. Para minimizar el potencial de sesgo, estas descripciones deben completarse antes de la realización de cualquier análisis intermedio.

El CEI/JRI deberá realizar revisiones de seguimiento de acuerdo con los procedimientos establecidos. En general, el CEI/JRI debe realizar revisiones de seguimiento de cada ensayo en curso a intervalos programados adecuados al grado de riesgo, pero, en general, al menos una vez al año.

¿Qué debe hacerse si el perfil beneficio-riesgo de un estudio se vuelve desfavorable?
El promotor debe notificar al investigador(es), al CEI/JRI y, de acuerdo con las leyes y reglamentos nacionales/locales, a la autoridad reguladora nacional si el perfil beneficio-riesgo de un estudio pasa a ser desfavorable. En consulta con el(los) CEI/JRI, el(los) investigador(es) y la(s) autoridad(es) reguladora(s), el promotor puede necesitar modificar el protocolo del estudio y/o revisar el folleto del investigador y el(los) documento(s) de consentimiento informado para reflejar la nueva información.
"Si se identifica un problema de seguridad significativo, ya sea a partir del informe de un caso individual o de la revisión de los datos agregados, el promotor debe emitir una notificación inmediata a todas las partes, es decir, a las autoridades reguladoras, los investigadores y los CEI/JRI. Un problema de seguridad importante podría definirse como aquel que tiene un impacto significativo en el curso del ensayo clínico o del programa (incluida la posibilidad de suspensión del programa del ensayo o la modificación de los protocolos), o que justifica la actualización inmediata del consentimiento informado." (Gestión de la información sobre seguridad de los

ensayos clínicos, Informe del Grupo de Trabajo VI del CIOMS. Informes reglamentarios y otros tipos de comunicación de la información sobre seguridad de los ensayos clínicos)

¿Qué ocurre si el CEI/JRI determina que debe retirar su aprobación/opinión favorable del ensayo?
El CEI/JRI debe notificar por escrito todas las decisiones (favorables o desfavorables) al investigador clínico y al promotor del estudio. Dado que un estudio no puede proseguir sin la aprobación/opinión favorable de un CEI/JRI, en algunos casos, puede ser necesario terminar o suspender prematuramente el estudio (Véase ICH E6, Sección 4.12). Si un estudio finalizase prematuramente, se debe notificar a los sujetos que estén participando en ese momento y los procedimientos para la retirada de los sujetos inscritos deben tener en cuenta los derechos y el bienestar de los sujetos.
En otros casos, los riesgos imprevistos podrían gestionarse adecuadamente mediante un cambio en el protocolo (por ejemplo, eliminando una rama del estudio, introduciendo controles o pruebas de seguridad adicionales, etc.). No obstante, tenga en cuenta que, salvo cuando sea necesario para eliminar un peligro inmediato para los sujetos de la investigación, el investigador no debe aplicar ninguna desviación o cambio del protocolo sin el acuerdo del promotor y la revisión previa y la aprobación/opinión favorable documentada del CEI/CIR de una modificación del protocolo (véase ICH E6, sección 4.5).
“Por lo general, los comités de revisión ética no tienen autoridad para imponer sanciones a los investigadores que violen las normas éticas en la realización de investigaciones con seres humanos. Sin embargo, pueden retirar la aprobación ética de un proyecto de investigación si lo consideran necesario”. (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la directriz 2)

Si cambia el perfil beneficio-riesgo del estudio y/o se introducen modificaciones sustanciales en el protocolo, ¿cómo debe comunicarse la información a los sujetos del estudio?
¿Cómo se documenta esto?
“Los patrocinadores e investigadores tienen el deber de... renovar el consentimiento informado de cada sujeto si se producen cambios significativos en las condiciones o procedimientos de la investigación o si se dispone de nueva información que pueda afectar a la voluntad de los sujetos de seguir participando...” (CIOMS, Directrices éticas internacionales, directriz 6).
Periódicamente, en los estudios a largo plazo, el investigador también debe considerar la posibilidad de renovar el consentimiento (por ejemplo, en estudios a largo plazo con sujetos de edad avanzada).
La comunicación de la nueva información a los sujetos del estudio debe seguir los procedimientos habituales para obtener y documentar el consentimiento informado.

¿Qué es un Comité Independiente de Monitorización de Datos y Seguridad (DSMB, también conocido como Comité de Monitorización de Datos [DMC] independiente)?
Una junta independiente de supervisión de datos y seguridad (DSMB, por sus siglas en inglés) es un grupo de personas con la experiencia pertinente que revisa de forma periódica los datos acumulados de uno o más ensayos clínicos en curso. El DSMB asesora al patrocinador sobre la seguridad continuada de los participantes actuales del ensayo y de los que aún no han sido reclutados para el mismo, así como sobre la validez continuada y el mérito científico del ensayo.
“A intervalos definidos por el protocolo, el DSMB revisa y evalúa los datos sobre eficacia clínica y seguridad recogidos durante el estudio, y evalúa los informes sobre acontecimientos adversos

graves (SAE) acumulados. El patrocinador también puede solicitar al DSMB que realice revisiones de emergencia de los datos para evaluar cuestiones relacionadas con la seguridad. ... Al concluir la revisión, el DSMB proporciona una recomendación por escrito al patrocinador sobre si debe modificarse un protocolo y/o debe proseguir un estudio basándose en su revisión de los datos y en el informe de progreso presentado por el patrocinador." (Directrices operativas para el establecimiento y el funcionamiento de los comités de supervisión de datos y de seguridad, TDR de la OMS).
Una función importante de un DSMB "... es proteger a los sujetos de la investigación de reacciones adversas previamente desconocidas; otra es evitar una exposición innecesariamente prolongada a una terapia inferior". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la directriz 11)

¿Deben crearse DSMB para todos los estudios?
Todos los ensayos clínicos requieren una supervisión de la seguridad, pero no todos requieren la supervisión de un comité formal que puede ser externo a los organizadores, patrocinadores e investigadores del ensayo. Por lo general, los DSMB se han establecido para estudios grandes, aleatorizados y multicéntricos que evalúan tratamientos destinados a prolongar la vida o reducir el riesgo de un resultado adverso importante para la salud, como un acontecimiento cardiovascular o la recurrencia de un cáncer. Por lo general, se recomiendan los DSMB para cualquier ensayo controlado de cualquier tamaño que vaya a comparar tasas de mortalidad o morbilidad importante, pero no se requiere ni se recomienda un DSMB para la mayoría de los estudios clínicos.

Por lo general, los DSMB no son necesarios, por ejemplo, para los ensayos que se encuentran en las primeras fases de desarrollo del producto. Tampoco suelen ser necesarios para los ensayos que abordan resultados menores, como el alivio de los síntomas, a menos que la población del ensayo presente un riesgo elevado de resultados más graves.
"En la mayoría de los casos de investigación en seres humanos, no es necesario nombrar un DSMB. Para garantizar que la investigación se supervisa cuidadosamente para la detección precoz de acontecimientos adversos, el patrocinador o el investigador principal nombran a una persona que se encargue de asesorar sobre la necesidad de considerar la modificación del sistema de supervisión de acontecimientos adversos o del proceso de consentimiento informado, o incluso de considerar la finalización del estudio." (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la directriz 11)
"... Los DSMB son valiosos en las siguientes situaciones:
- grandes ensayos aleatorizados y multicéntricos de alta morbimortalidad;
- estudios en los que los datos podrían justificar la finalización anticipada del estudio o en los que el diseño o la acumulación de datos ejecutados son complejos;
- primeros estudios de una intervención de alto riesgo;
- estudios realizados en situaciones de emergencia en los que se renuncia al consentimiento informado;
- estudios en los que participen poblaciones vulnerables; o,
- estudios en las fases iniciales de una intervención novedosa con información muy limitada sobre la seguridad clínica o en los que la información previa puede haber suscitado dudas sobre la seguridad."

(Gestión de la información sobre seguridad de los ensayos clínicos, Informe del Grupo de Trabajo VI del CIOMS. Apéndice 5, Juntas de supervisión de datos y seguridad)

Aplicación

Los patrocinadores, los CEI/CIR, los DSMB (si procede) y los reguladores comparten la responsabilidad de las evaluaciones continuas de la seguridad de los productos en investigación. El investigador informa de los problemas imprevistos que impliquen riesgos para los sujetos y proporciona informes periódicos de progreso a intervalos adecuados al grado de riesgo para los patrocinadores y los CEI/JRI de acuerdo con las leyes y reglamentos nacionales/locales. El investigador proporciona información adecuada, precisa y objetiva sobre los riesgos y beneficios durante el consentimiento informado de los sujetos del estudio, y renueva el consentimiento del sujeto para continuar en el estudio, según proceda.

El promotor supervisa el estudio y realiza evaluaciones de seguridad del (de los) producto(s) en investigación analizando los datos recibidos del (de los) investigador(es) y del DSMB (si se ha designado uno). El promotor también asegura la notificación (incluida la notificación acelerada al investigador(es), CEI/JRI y a la(s) autoridad(es) reguladora(s) de las reacciones adversas que sean tanto graves como inesperadas.

A medida que el estudio avanza, los CEI/CIR realizan revisiones de seguimiento adecuadas al grado de riesgo, pero generalmente al menos una vez al año, incluyendo la revisión de los informes de progreso del investigador para determinar si los beneficios siguen siendo mayores que los riesgos.

La autoridad reguladora revisa los datos presentados en los permisos de investigación o comercialización y puede exigir la modificación de un protocolo como condición para su tramitación y/o puede suspender o finalizar un protocolo basándose en un perfil beneficio-riesgo inaceptable de acuerdo con las leyes y reglamentos aplicables.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades)

Para CEI/JRI, refiérase a: Responsabilidades (ICH E6, Sección 3.1) Procedimientos (ICH E6, Sección 3.3)

Comunicar una decisión (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 8)

Seguimiento (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 9)

Para los investigadores clínicos, consulte: Informes de progreso (ICH E6, Sección 4.10)

Informes de seguridad (ICH E6, Sección 4.11)

Terminación prematura o suspensión de un ensayo (ICH E6, sección 4.12) Protocolo de ensayo clínico y enmienda(s) del protocolo, información general (ICH E6, Sección 6)

Manual del investigador (ICH E6, Sección 7)

Para los patrocinadores, consulte:

Gestión de ensayos, manejo de datos, mantenimiento de registros y comité independiente de supervisión de datos (ICH E6, sección 5.5)

Notificación/Sometimiento a las autoridades reguladoras (ICH E6, Sección 5.10)

Notificación de reacciones adversas a medicamentos (ICH E6, Sección 5.17) Vigilancia (ICH E6, Sección 5.18)

Terminación prematura o suspensión de un ensayo (ICH E6, sección 5.21)

Protocolo de ensayo clínico, información general (ICH E6, Sección 6) Folleto del investigador (ICH E6, Sección 7)
Para los reguladores, consulte:
Encuesta y evaluación de las prácticas de revisión ética, directriz complementaria de las Directrices operativas para los comités de ética que revisan la investigación biomédica, OMS, 2002
Véase también:
El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) Gestión de la información sobre seguridad de los ensayos clínicos: Informe del Grupo de Trabajo VI del CIOMS, Ginebra, 2005
Discusión de los Principios de BPC de la OMS Principio 4 de BPC: Evaluación beneficio-riesgo
Principio 5 de BPC: Revisión por IEC/IRB
Definiciones para:
Reacción adversa al medicamento (RAM) (ICH E6, 1.1) Acontecimiento adverso (EA) (ICH E6, 1.2)
Aprobación (en relación con las Juntas de Revisión Institucional) (ICH E6, 1.5) Comité Independiente de Monitorización de Datos (IDMC) (Datos y Seguridad
Junta de Seguimiento, Comité de Seguimiento, Comité de Seguimiento de Datos) (ICH E6, 1.25)
Comité Ético Independiente (CEI) (ICH E6, 1.27) Consentimiento informado (ICH E6, 1.28)
Efecto adverso grave (EFG) o reacción adversa grave al medicamento (RAM grave) (ICH E6, 1.50)
Reacción adversa inesperada al fármaco (ICH E6, 1.60)

PRINCIPIO 9 CUALIFICACIONES DEL INVESTIGADOR
El personal médico cualificado y debidamente autorizado (es decir, el médico o, en su caso, el dentista) debe ser responsable de la atención médica de los sujetos de la investigación y de cualquier decisión médica que se tome en su nombre.
“El experimento debe ser realizado únicamente por personas científicamente cualificadas. Debe exigirse el mayor grado de destreza y cuidado en todas las fases del experimento a quienes lo realicen o participen en él.” (El Código de Nuremberg)
“La investigación médica en seres humanos sólo debe ser realizada por personas científicamente cualificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente...” (Declaración de Helsinki)

Aplicación
El Principio 9 se aplica a través de las responsabilidades del investigador clínico para con el sujeto del estudio y a través de la selección por parte del patrocinador de investigador(es) cualificado(s). (Véase también el Principio 10 de las BPC de la OMS: Cualificaciones del personal)

Preguntas y respuestas
¿Dónde se puede obtener información sobre las cualificaciones de un investigador clínico?
El currículum vítae del investigador u otra declaración de educación, formación y experiencia puede proporcionar información inicial sobre las cualificaciones del investigador para prestar asistencia médica y realizar investigación clínica. Otras fuentes de información sobre las cualificaciones de un investigador pueden ser las juntas de licencias médicas, los registros de

mala praxis y/o los organismos disciplinarios que puedan tener información sobre el historial de práctica médica del investigador. Las referencias de personas familiarizadas con la práctica clínica y/o investigadora del investigador pueden proporcionar información complementaria útil.

¿Puede una persona no médica actuar como investigador principal?
"Investigador" se define como la "persona responsable de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayo. Si un ensayo lo realiza un equipo de personas en un centro de ensayo, el investigador es el líder responsable del equipo y puede denominarse investigador principal". (ICH E6, Sección 1.34)
En la mayoría de las investigaciones clínicas, el investigador será un médico, un dentista o (de acuerdo con las leyes, normativas y disposiciones sobre licencias nacionales/locales) un profesional médico equivalente.
Cuando las leyes y normativas nacionales/locales lo permitan, una persona que no sea médico podrá actuar como investigador principal. Sin embargo, esta designación lleva implícito: (1) que el no médico esté cualificado para dirigir o supervisar personalmente la investigación; y (2) que el no médico necesite asegurarse los servicios de un médico como subinvestigador para realizar aquellas funciones del estudio que requieran conocimientos médicos. (Por ejemplo, un farmacólogo doctorado puede figurar como investigador principal en un estudio farmacocinético con un subinvestigador médico. Otro ejemplo podría ser un psicólogo clínico investigador principal con un médico subinvestigador).

Dentro de las BPC, ¿cuál es la responsabilidad del investigador en la atención médica de los sujetos de investigación?
El investigador es responsable de proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos bajo su cuidado durante un ensayo clínico. Esto implica que (1) el investigador sea capaz de garantizar el acceso a un nivel razonable de atención médica a los sujetos del estudio para los problemas médicos que surjan durante la participación en el ensayo y que estén, o pudieran estar, relacionados con la intervención del estudio, y (2) que el investigador u otras personas médicamente cualificadas estén fácilmente disponibles para proporcionar dicha atención durante el estudio.
"Aunque, en general, los patrocinadores no están obligados a proporcionar servicios sanitarios más allá de los necesarios para la realización de la investigación, es moralmente loable hacerlo. Dichos servicios suelen incluir el tratamiento de enfermedades contraídas en el transcurso del estudio.

Podría acordarse, por ejemplo, el tratamiento de casos de una enfermedad infecciosa contraída durante un ensayo de una vacuna diseñada para proporcionar inmunidad contra esa enfermedad, o el tratamiento de afecciones incidentales no relacionadas con el estudio. ... Cuando se descubra que los sujetos potenciales o reales padecen enfermedades no relacionadas con la investigación o no pueden inscribirse en un estudio porque no cumplen los criterios de salud, los investigadores deben, según proceda, aconsejarles que obtengan atención médica o remitirlos a ella". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la directriz 21)

Aplicación

El investigador es responsable de proporcionar, o asegurarse de que los sujetos tengan acceso a, atención médica para los problemas médicos que surjan durante su participación en el ensayo y que estén o puedan estar relacionados con la intervención del estudio, y de hacer un seguimiento del estado de los sujetos hasta que se resuelva el problema.
“Se recomienda que el investigador informe al médico de cabecera del sujeto sobre la participación de éste en el ensayo si el sujeto tiene un médico de cabecera y si el sujeto está de acuerdo en que se informe al médico de cabecera”. (ICH E6, Sección 4.3)
La responsabilidad principal de la selección de investigadores clínicos cualificados para llevar a cabo un estudio recae en el patrocinador.
El CEI/JRI es responsable de garantizar la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos del estudio. La consideración de las cualificaciones y experiencia del investigador y de la idoneidad del centro (incluido el personal de apoyo, las instalaciones disponibles y los procedimientos de emergencia) por parte del CEI/JRI garantizará que los sujetos tengan acceso a una atención adecuada para los problemas médicos que surjan durante su participación en el ensayo.
Las autoridades reguladoras nacionales y/o locales tienen una responsabilidad indirecta relacionada con las cualificaciones de los investigadores clínicos. Los reguladores (1) establecen normas de licencia y práctica para los médicos y otro personal médico, (2) hacen cumplir dichas normas y
(3) imponer medidas disciplinarias, según proceda, a los médicos y otro personal médico que no cumpla dichas normas. Diferentes agencias y autoridades reguladoras pueden ser responsables de la supervisión de la investigación clínica frente a la autorización y supervisión de los profesionales médicos; en tales circunstancias, se fomenta el intercambio de información entre las agencias reguladoras.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades)
Para CEI/JRI, refiérase a: Responsabilidades (ICH E6, Sección 3.1)
Documentación (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, sección 5.3)
Elementos del examen (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, sección 6.2)
Para los investigadores clínicos, consulte:
Cualificaciones y acuerdos del investigador (ICH E6, sección 4.1) Cuidados médicos de los sujetos del ensayo (ICH E6, sección 4.3)
Informes de seguridad (ICH E6, sección 4.11)
Para los patrocinadores, consulte:
Experiencia médica (ICH E6, Sección 5.3) Selección del investigador (ICH E6, Sección 5.6)
Asignación de deberes y funciones (ICH E6, Sección 5.7)
Obligaciones éticas de los patrocinadores externos de la prestación de servicios sanitarios (CIOMS, Directrices éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, directriz 21)
Para las autoridades reguladoras, consulte:
Directrices de la OMS sobre buenas prácticas clínicas (BPC) para ensayos con productos farmacéuticos, 1995

Programas de vigilancia del cumplimiento de las BPC por parte de las autoridades reguladoras (Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas, OPS, Capítulo 7)
Obligaciones éticas de los patrocinadores externos de la prestación de servicios sanitarios (CIOMS, Directrices éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, directriz 21)

Véase también:
Discusión de los Principios de BPC de la OMS Principio 10 de BPC: Cualificación del personal
Definiciones para:
Investigador (ICH E6, 1.34) Subinvestigador (ICH E6, 1.56)
Bienestar (de los sujetos del ensayo) (ICH E6, 1,62)

PRINCIPIO 10: CUALIFICACIÓN DEL PERSONAL
Cada persona que participe en la realización de un ensayo debe estar cualificada por su educación, formación y experiencia para llevar a cabo su(s) tarea(s) respectiva(s) y contar con la licencia vigente para hacerlo, cuando sea necesario.
La BPC exige que el investigador clínico esté debidamente cualificado por educación, formación y experiencia para llevar a cabo el ensayo clínico. La BPC también exige que cada investigador clínico disponga de los recursos adecuados, incluido el personal suficiente, que también esté debidamente cualificado por educación, formación y experiencia, para ayudarle con el ensayo y garantizar la seguridad de los sujetos del estudio.

Aplicación
El Principio 10 se aplica principalmente a través de la selección por parte del investigador clínico del personal adecuado para ayudar en la realización del estudio.

Preguntas y respuestas
¿Qué significa estar “cualificado” para llevar a cabo una investigación clínica y cómo se aplica esto dentro de la BPC?
En general, las BPC exigen que las personas que lleven a cabo la investigación tengan la educación, la formación y la experiencia adecuadas para asumir la responsabilidad de la realización del ensayo. El investigador debe tener conocimiento de las leyes y reglamentos aplicables y un amplio conocimiento de los principios y prácticas internacionalmente aceptados para la realización de investigaciones clínicas dentro de las BPC, incluidos los requisitos éticos para la protección de los seres humanos que participen en la investigación. El investigador también debe tener la formación o experiencia adecuadas para llevar a cabo los requisitos del protocolo específico del estudio.
El investigador debe comprender y estar cualificado para ejecutar la responsabilidad de supervisar personalmente a cualquier individuo en el que se delegue una tarea del estudio. El investigador debe asegurarse además de que cualquier individuo en quien se delegue una tarea del estudio esté cualificado por educación, formación y experiencia para realizar la tarea delegada, por ejemplo, que la tarea asignada entra dentro del ámbito de la(s) licencia(s) profesional(es) del individuo. A la hora de delegar tareas, el investigador deberá considerar, entre otras cosas, si las tareas requieren una formación médica formal y si los requisitos de licencia nacionales o locales se aplican a dichas tareas. (Las tareas que justifican tal consideración incluyen, entre otras, las siguientes: evaluaciones de cribado, incluidas las historias clínicas y la

evaluación de los criterios de inclusión/exclusión; exámenes físicos; evaluación de acontecimientos adversos; evaluaciones de los criterios de valoración primarios del estudio (por ejemplo, respuesta tumoral, escalas de evaluación global); control de los productos en investigación).
El investigador debe asegurarse de que el personal esté (1) familiarizado con el protocolo del estudio y el producto en investigación; (2) adecuadamente formado para llevar a cabo las tareas relacionadas con el ensayo; (3) informado/consciente de sus obligaciones para proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio; y (4) informado de cualquier requisito impuesto por la autoridad reguladora nacional para la BPC y la realización de estudios clínicos.

¿Qué significa estar cualificado por "educación, formación y experiencia"; es decir, qué abarca cada uno de estos términos?
La educación se refiere a los títulos, certificaciones y/o licencias obtenidas como resultado de la escolarización formal o de cursos de estudio en una institución de enseñanza superior (por ejemplo, doctorado, doctorado, enfermero diplomado, certificación de la junta en un campo específico, licencias médicas). La formación se refiere generalmente a programas breves y centrados en temas específicos (por ejemplo, un programa de formación de dos semanas sobre ética de la investigación, un curso en línea sobre BPC, "formación del investigador" proporcionada por el patrocinador del estudio en relación con un protocolo específico) y/o la tutoría por parte de un profesional con la educación, la formación y la experiencia adecuadas. La experiencia incluye la participación directa en actividades que aporten conocimientos adicionales en un área específica (por ejemplo, diversos cargos que un médico haya desempeñado durante su ejercicio de la medicina, trabajo previo asistiendo a otro investigador en la realización de una investigación clínica, experiencia como investigador en un estudio anterior).

¿Dónde puede obtenerse información sobre las cualificaciones de un investigador o de su personal?
Un currículum vítae u otra declaración de educación, formación y experiencia de cada miembro del personal puede proporcionar información inicial sobre las cualificaciones del mismo. Otras fuentes de información pueden ser las juntas de licencias médicas, los registros de mala praxis y/o los órganos disciplinarios. Las referencias de personas familiarizadas con la experiencia clínica y/o investigadora pasada del individuo pueden proporcionar información complementaria útil.

¿Cómo debe informar un investigador a un patrocinador sobre las personas en las que se han delegado funciones?
Mantener una lista de las personas a las que el investigador ha asignado cada tarea relacionada con el ensayo puede ayudar tanto al promotor como a los reguladores a determinar qué miembros del personal estaban autorizados a llevar a cabo tareas específicas durante el transcurso del ensayo.

Aplicación
El investigador es el principal responsable de (1) seleccionar al personal cualificado que le ayudará en la realización de la investigación; (2) asegurarse de que el personal del estudio recibe

la formación adecuada, relacionada con los procedimientos éticos y de consentimiento, así como con los requisitos del protocolo específico;
(3) establecer procedimientos claros para las actividades relacionadas con la realización del estudio; (4) asignar tareas al personal, basándose en sus cualificaciones, experiencia y licencias profesionales; y (5) supervisar personalmente al personal para asegurarse de que cumplen satisfactoriamente sus obligaciones relacionadas con el estudio. Aunque el investigador puede delegar tareas en miembros de su personal, no obstante, el investigador conserva la responsabilidad general del estudio y de asegurarse de que su personal cumple las leyes y reglamentos aplicables para la protección de los seres humanos y la realización de la investigación clínica.
El CEI/JRI es responsable de garantizar la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos del estudio. La consideración de las características del centro (por ejemplo, número y cualificación del personal de apoyo, instalaciones y equipos disponibles y procedimientos de emergencia) permitirá al CEI/JRI evaluar la idoneidad del centro y garantizar que el bienestar de los sujetos no se vea comprometido durante el ensayo.
Los patrocinadores tienen la responsabilidad de seleccionar investigadores debidamente cualificados para llevar a cabo el estudio; parte de esa consideración consiste en garantizar que los investigadores dispongan de personal suficiente (también con la cualificación adecuada), que esté debidamente formado para realizar todas las actividades relacionadas con el estudio y que entienda cómo captar y documentar las observaciones y los datos requeridos.
De acuerdo con las leyes y normativas nacionales y/o locales, las autoridades reguladoras pueden inspeccionar los centros de estudio para determinar si la realización del estudio se ajusta a las leyes/reglamentos locales. Dichas inspecciones incluirían averiguar a quién se asignó la responsabilidad de llevar a cabo diversas actividades relacionadas con el estudio (por ejemplo, seleccionar a los sujetos para determinar si cumplen los criterios de inclusión/exclusión; obtener el consentimiento informado; realizar exámenes físicos; recopilar y analizar los datos del estudio; registrar, transcribir o comunicar los datos al promotor; administrar el producto en investigación a los sujetos), y determinar si estas actividades se asignaron adecuadamente y dentro del ámbito de la(s) licencia(s) profesional(es) del miembro del personal.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades)
Para CEI/JRI, consulte:
Elementos de la revisión (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que revisan la investigación biomédica, sección 6.2)
Para los investigadores, consulte:
Cualificaciones y acuerdos del investigador (ICH E6, Sección 4.1) Recursos adecuados (ICH E6, Sección 4.2)
Producto(s) en investigación (ICH E6, Sección 4.6)
Para los patrocinadores, consulte:
Experiencia médica (ICH E6, sección 5.3) Diseño de ensayos (ICH E6, sección 5.4)
Gestión de ensayos, manejo de datos, mantenimiento de registros y comité de seguimiento independiente (ICH E6, sección 5.5)

Selección del investigador (ICH E6, sección 5.6)
Asignación de deberes y funciones (ICH E6, Sección 5.7)
Para las autoridades reguladoras, consulte

Realización de la inspección (Guía para las inspecciones de investigadores clínicos, OPS, Anexo 4, Sección 2)
Véase también:
Discusión de los Principios de BPC de la OMS Principio 9 de BPC: Cualificaciones del investigador
Definiciones para:
Investigador (ICH E6, 1.34) Subinvestigador (ICH E6, 1.56)
Bienestar (de los sujetos del ensayo) (ICH E6, 1,62)

PRINCIPIO 11 REGISTROS

Toda la información del ensayo clínico debe registrarse, manejarse y almacenarse de forma que permita su notificación, interpretación y verificación precisas.
El principio 11 engloba los conceptos de calidad e integridad de los datos, así como los procedimientos adecuados para su manejo y mantenimiento de registros. También está implícito en este principio la preparación y el mantenimiento de los documentos esenciales: es decir, los documentos (incluidos los documentos fuente) que individual y colectivamente permiten evaluar la realización de un ensayo y la calidad de los datos producidos.

Aplicación

El Principio 11 se aplica mediante: (1) la comprensión y la aplicación de los elementos básicos de la calidad y la integridad de los datos; (2) el cumplimiento del protocolo del estudio, así como de los procedimientos escritos aplicables para la recopilación, el registro, la notificación, el mantenimiento y el análisis de la información del ensayo clínico; y (3) la preparación de los documentos esenciales (incluidos los documentos fuente), en todas las fases a lo largo de la realización del ensayo clínico.

Preguntas y respuestas

¿Qué se entiende por “información del ensayo clínico”? ¿Qué se entiende por “documentos esenciales”?
El término “información del ensayo clínico” abarca todos los datos, materiales y documentos relacionados con el estudio. El término incluye “[t]odos los registros, en cualquier forma (incluidos, entre otros, los registros escritos, electrónicos, magnéticos y ópticos; y los escáneres, radiografías y electrocardiogramas) que describan o registren los métodos, la realización y/o los resultados de un ensayo, los factores que afectan a un ensayo y las medidas adoptadas.” (ICH E6, 1.22)
Los documentos esenciales son “... aquellos documentos que individual y colectivamente permiten evaluar la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento por parte del investigador, el patrocinador y el monitor de las normas de BPC y de todos los requisitos reglamentarios aplicables”. Los documentos esenciales son “... generalmente auditados por la función de auditoría independiente del patrocinador e inspeccionados por la(s) autoridad(es) reguladora(s) como parte del proceso para confirmar la validez de la realización del ensayo y la integridad de los datos recogidos”. (ICH E6, Sección 8)
Algunos ejemplos son:
- Datos de origen: “Toda la información en registros originales y copias certificadas de registros originales de hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades en un ensayo clínico necesaria

para la reconstrucción y evaluación del ensayo. Los datos fuente están contenidos en los documentos fuente (registros originales o copias certificadas)". (ICH E6, 1.51)
- Documentos originales: "Documentos, datos y registros originales (por ejemplo, historiales hospitalarios, gráficos clínicos y de consultorio, notas de laboratorio, memorandos, diarios de los sujetos o listas de control de evaluación, registros de dispensación de farmacia, datos registrados de instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas tras su verificación como exactas y completas, microfichas, negativos fotográficos, microfilmes o soportes magnéticos, radiografías, archivos de los sujetos y registros conservados en la farmacia, en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos implicados en el ensayo clínico)". (ICH E6, 1.52)
- Formularios de informe de casos: "... Documento[s] impreso[s], óptico[s] o electrónico[s] diseñado[s] para registrar toda la información requerida por el protocolo que debe comunicarse al promotor sobre cada sujeto del ensayo". (ICH E6, 1.11)
- Correspondencia entre cualquiera de las partes que realizan o supervisan la investigación (por ejemplo, aprobación/decisión favorable del CEI/CIR; informes de acontecimientos adversos presentados a los patrocinadores, CEI/CIR y reguladores; informes del monitor al patrocinador).
- Otros documentos y materiales relacionados con el estudio (por ejemplo, el protocolo del estudio, las enmiendas al protocolo, el folleto del investigador, el currículum vítae del investigador clínico, el formulario de consentimiento aprobado, los formularios de consentimiento firmados por los sujetos, los registros de cribado de los sujetos, la documentación de la destrucción del producto en investigación, los anuncios utilizados para reclutar sujetos, los informes de los comités independientes de supervisión de datos).

¿Qué se entiende por "registro"?
"Registro" es el acto de anotar o plasmar de otro modo en un soporte duradero (por ejemplo, papel, soporte electrónico, etc.) información o datos para aportar pruebas de lo que ha ocurrido o se ha observado. Todas las partes que realizan o supervisan ensayos clínicos son responsables de preparar registros (es decir, "documentos esenciales") que documenten sus actividades y los datos u observaciones relacionados con el ensayo.

¿Qué se entiende por "calidad de los datos"? ¿Qué se entiende por "integridad de los datos"? ¿Cómo se relacionan estos términos y cómo se logran la calidad y la integridad de los datos en el marco de la BPC?
"Calidad de los datos" se refiere a las características esenciales de cada dato; en concreto, los datos de calidad deben ser:
- preciso;
- legible;
- completa y contemporánea (registrada en el momento en que se produce la actividad);
- original;
- atribuibles a la persona que generó los datos.
"Integridad de los datos" se refiere a la solidez del cuerpo de datos en su conjunto. En concreto, el cuerpo de datos debe ser creíble, coherente internamente y verificable.
Tanto la calidad como la integridad son esenciales para que se pueda confiar en los datos a la hora de tomar decisiones reglamentarias. La calidad y la integridad de los datos se consiguen cuando cada dato se recoge de acuerdo con el protocolo y los procedimientos del estudio, prestando atención a cada una de las características de calidad mencionadas anteriormente, y posteriormente se manipula (por ejemplo, se transcribe, se analiza, se interpreta y se comunica)

de forma que se conserven las características de calidad de los datos originales (es decir, exactitud, legibilidad, integridad, etc.).

¿Qué se entiende por “manipulación”? ¿Cómo se preservan “la calidad y la integridad” a medida que se “manipulan” los datos y los documentos?
El manejo se refiere a cómo se mantienen, analizan, interpretan y comparten, transmiten o comunican los datos a otras personas. Por ejemplo, los datos de origen suelen ser transcritos por el investigador a un formulario de informe de caso (CRF), que a su vez se presenta al patrocinador para su posterior manipulación.
El establecimiento de PNT para identificar los distintos pasos en el manejo de los datos (tanto en los centros del investigador como del patrocinador) y para articular las funciones y responsabilidades asociadas del personal del investigador y del patrocinador puede ayudar a preservar la calidad y la integridad a medida que se manejan los datos.
La supervisión del estudio también ayuda a garantizar que la calidad y la integridad de los datos se mantengan durante todo el estudio, por ejemplo, verificando que los datos transmitidos al patrocinador en cada CRF reflejen con exactitud la información sobre el sujeto del estudio que se registró en las historias clínicas o los historiales clínicos.
“Cualquier cambio o corrección en un CRF debe estar fechado, rubricado y explicado (si es necesario) y no debe ocultar la entrada original (es decir, debe mantenerse una pista de auditoría); esto se aplica tanto a los cambios y correcciones escritos como a los electrónicos. ... Los patrocinadores deben tener procedimientos escritos para asegurar que los cambios o correcciones en los FRC realizados por los representantes designados por el patrocinador estén documentados, sean necesarios y estén avalados por el investigador. El investigador deberá conservar registros de los cambios y correcciones”. (ICH E6, Sección 4.9)

¿Quién debe conservar la información de los ensayos clínicos y durante cuánto tiempo? ¿Qué se entiende por “almacenamiento”?
Se espera que todas las partes que lleven a cabo o supervisen investigaciones con seres humanos conserven los registros y materiales relacionados con sus responsabilidades y actividades específicas en los ensayos durante el periodo de tiempo exigido por las leyes y normativas nacionales/locales o, si no existen tales leyes, de acuerdo con las normas de BPC.
Dentro de la BPC, en general, “[l]os documentos esenciales deben conservarse hasta al menos 2 años después de la última aprobación de una solicitud de comercialización... y hasta que no haya solicitudes de comercialización pendientes o contempladas... o hasta que hayan transcurrido al menos 2 años desde la interrupción formal del desarrollo clínico del producto en investigación. No obstante, estos documentos deberán conservarse durante un período más largo si así lo exigen los requisitos reglamentarios aplicables o un acuerdo con el promotor.” (ICH E6, Sección 4.9)
“Almacenamiento” (o “archivo”) implica que los registros se guardan adecuadamente para su uso futuro, por ejemplo, para garantizar su conservación y permitir el acceso directo a los registros cuando lo requieran el promotor, el CEI/CIR, el monitor o las autoridades reguladoras.
“El investigador/la institución debe tomar medidas para evitar la destrucción accidental o prematura de estos registros”. (ICH E6, Sección 4.9)

¿Por qué es necesario que los CEI/JRI, los investigadores, los patrocinadores y los monitores mantengan la información de los ensayos clínicos?
La información de los ensayos clínicos debe conservarse para permitir una reconstrucción y evaluación precisas de la realización del ensayo y la verificación de sus resultados.

¿Cómo saben los investigadores qué registros deben conservarse y los métodos para hacerlo?
Por lo general, el protocolo del estudio especifica la información que se va a captar y los métodos que se van a utilizar (por ejemplo proporcionando "[e]jemplos de los formularios normalizados de notificación de casos que se utilizarán..." , describiendo "... los métodos de registro de la respuesta terapéutica (descripción y evaluación de los métodos y frecuencia de medición), los procedimientos de seguimiento y, si procede, las medidas propuestas para determinar el grado de cumplimiento del tratamiento por parte de los sujetos... , [m]étodos de registro y notificación de acontecimientos o reacciones adversas..." (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Apéndice 1).
Los requisitos de conservación y mantenimiento de registros también pueden estar especificados por la legislación y los reglamentos nacionales o locales.

¿Qué se entiende por "informar"? ¿Cómo se combinan los documentos y datos esenciales para informar del resultado del ensayo?
Informar es el acto de proporcionar información o datos a otra parte. Las leyes y normativas nacionales pueden exigir que se notifique cierta información en plazos específicos, por ejemplo, los informes sobre acontecimientos adversos graves imprevistos.
La responsabilidad de comunicar la información y los resultados de los ensayos clínicos es compartida por:
- el patrocinador del estudio, que informa de los acontecimientos adversos a los organismos reguladores y prepara informes resumidos sobre los estudios clínicos para incluirlos en las solicitudes para obtener permisos de investigación o para comercializar un producto en investigación;
- el monitor, que prepara y presenta al promotor informes escritos de las visitas de monitorización y de las comunicaciones relacionadas con el ensayo;
- el investigador clínico que presenta, por ejemplo, formularios de informe de casos (CRF) al promotor; informes de progreso o resúmenes escritos del estado del ensayo a la institución, al CEI/JRI y al promotor; informes de seguridad (por ejemplo, informes de acontecimientos adversos, anomalías de laboratorio) al promotor y al CEI/JRI; informes finales al finalizar el ensayo al promotor, al CEI/CIR y a las autoridades reguladoras;
- El CEI/JRI, que notifica al investigador y a la institución, y a veces a la(s) autoridad(es) reguladora(s), las decisiones y dictámenes relacionados con el ensayo (por ejemplo, las decisiones de suspender o finalizar un estudio), las razones de dichas decisiones/opiniones y los procedimientos para recurrirlas.
"El investigador debe garantizar la exactitud, integridad, legibilidad y puntualidad de los datos comunicados al promotor en los CRF y en todos los informes requeridos. Los datos comunicados en el CRF, que se derivan de documentos fuente deben ser coherentes con los documentos fuente o se deben explicar las discrepancias". (ICH E6, Sección
4.9; véase también, ICH E6, Sección 4.10: Informes de progreso; ICH E6, Sección
4.11: Informes de seguridad, e ICH E6, sección 4.13: Informe(s) final(es) del investigador/institución).

¿Qué se entiende por “interpretación” de la información del ensayo clínico y cómo se consigue dentro de las BPC?
“Interpretar” la información del ensayo clínico se refiere a analizar el significado y la importancia de los datos y otras observaciones e información recogidas durante el ensayo clínico. El protocolo del estudio suele describir el plan general para interpretar los datos del ensayo clínico. Los promotores, en estrecha colaboración con el investigador o investigadores, suelen analizar e interpretar los datos del ensayo clínico y preparar resúmenes como parte de la solicitud de aprobación para comercializar un producto en investigación. Dichos resúmenes y análisis permiten a los reguladores tomar una determinación sobre la seguridad y/o eficacia de un producto que es objeto de un permiso de investigación o de una solicitud de comercialización.
El patrocinador
- “... deben utilizar personas debidamente cualificadas” [por ejemplo, bioestadísticos, farmacólogos clínicos y médicos, según proceda] “para supervisar la realización general del ensayo, manejar los datos, verificarlos, realizar los análisis estadísticos y preparar los informes del ensayo”. (ICH E6, Sección 5.5)
- debe incluir en el protocolo del estudio una “... descripción de los métodos estadísticos que se emplearán, incluido el calendario de cualquier análisis(s) provisional(es) previsto(s), ... el nivel de significación que se utilizará, ... procedimiento para contabilizar los datos ausentes, no utilizados y espurios, procedimientos para informar de cualquier desviación del plan estadístico original... selección de los sujetos que se incluirán en los análisis ... “ (ICH E6, Sección 6.9)

¿Cómo deben comunicarse públicamente los resultados de los ensayos clínicos?
“Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. En la publicación de los resultados de la investigación, los investigadores están obligados a preservar la exactitud de los resultados. Tanto los resultados negativos como los positivos deben publicarse o ponerse a disposición del público. ... Los informes de experimentación que no se ajusten a los principios establecidos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación”. (Declaración de Helsinki)

El protocolo del estudio puede incluir:
- “[e]n el caso de un resultado negativo, una garantía de que los resultados se darán a conocer, según proceda, mediante su publicación o informando a la autoridad de registro de medicamentos”. (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Apéndice 1)
- “circunstancias en las que podría considerarse inapropiado publicar los resultados, como cuando los resultados de un estudio epidemiológico, sociológico o genético pueden presentar riesgos para los intereses de una comunidad o población o de un grupo de personas definido racial o étnicamente”. (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Apéndice 1)

¿Quién debe tener acceso a los registros de los ensayos clínicos?
Los promotores, los monitores, los CEI/CIR y los reguladores suelen exigir el acceso directo a toda la información relativa a la realización y supervisión del ensayo clínico. Acceso directo significa que estas partes tienen “[p]ermiso para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe que sea importante para la evaluación de un ensayo clínico”. (ICH E6, 1.21)

“Cualquiera o todos los documentos abordados en esta guía pueden estar sujetos a, y deben estar disponibles para, la auditoría del auditor del promotor y la inspección de la(s) autoridad(es) reguladora(s)”. (ICH E6, Sección 8)
Tenga en cuenta que los formularios de consentimiento deben informar a los sujetos del estudio “[d]e que el monitor o monitores, el auditor o auditores, el CEIC y la autoridad o autoridades reguladoras tendrán acceso directo a los registros médicos originales del sujeto para verificar los procedimientos y/o datos del ensayo clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto, en la medida en que lo permitan las leyes y reglamentos aplicables, y que al firmar un formulario de consentimiento informado por escrito, el sujeto o su representante legalmente aceptado está autorizando dicho acceso”. (ICH E6, 4.8) (Véase también el principio 7 de BPC de la OMS: Consentimiento informado)
Además, los patrocinadores, supervisores, investigadores y reguladores deben ser conscientes de la necesidad de manejar la información de los ensayos clínicos de forma que se proteja la privacidad y confidencialidad de los sujetos de la investigación. Estas partes también deben estar plenamente informadas sobre las leyes/reglamentos nacionales/locales relacionados con la privacidad y la confidencialidad. (Véase también el Principio 12 de la BPC de la OMS: Confidencialidad/Privacidad)

Aplicación
Los CEI/JRI, los investigadores, los patrocinadores y los reguladores tienen todos, la responsabilidad de documentar sus actividades en el marco de la BPC y de mantener los registros relativos a las obligaciones relacionadas con la realización o la supervisión del ensayo clínico durante el tiempo exigido por la legislación y los reglamentos nacionales o locales. Todas las partes son responsables de garantizar la exactitud, integridad, legibilidad y disponibilidad (según sea necesario) de dichos documentos.
Los CEI/JRI documentan sus revisiones de los protocolos de estudio y de los materiales de consentimiento informado/reclutamiento/publicidad mediante actas que recogen las deliberaciones de los CEI/JRI y mediante copias de la correspondencia con el investigador clínico.
Los investigadores preparan y mantienen historias clínicas que registran todas las observaciones y otros datos pertinentes a la investigación sobre cada individuo al que se le administra el fármaco en investigación o que se emplea como control en la investigación.
Los patrocinadores se aseguran de que los protocolos del estudio aborden los requisitos adecuados de manejo de datos y mantenimiento de registros, y diseñan los CRF de forma apropiada para facilitar la captura de todos los datos y observaciones significativos relacionados con el ensayo. Los patrocinadores también garantizan los servicios de monitores para asegurar el cumplimiento de los investigadores clínicos y verificar que el estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con el protocolo de estudio aprobado.
Los organismos reguladores se basan en la información de los ensayos clínicos para respaldar la toma de decisiones reglamentarias y pueden inspeccionar a todas las partes implicadas en la realización o supervisión de la investigación. Para la inspección reguladora es fundamental el acceso directo y la revisión de los registros existentes de los ensayos clínicos. Como parte de una inspección, los reguladores comparan los registros del centro del investigador clínico y del patrocinador con los datos e informes presentados a la autoridad reguladora para verificar la información presentada. Los reguladores también preparan y mantienen registros de sus inspecciones y hallazgos.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades)
Para CEI/JRI, refiérase a: Responsabilidades (ICH E6, Sección 3.1) Procedimientos (ICH E6, Sección 3.3) Registros (ICH E6, Sección 3.4)
Comunicar una decisión (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 8)
Seguimiento (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 9)
Documentación y archivo (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, Sección 10)
Para los investigadores, consulte:
Comunicación con el CEIC (ICH E6, sección 4.4) Cumplimiento del protocolo (ICH E6, sección 4.5) Registros e informes (ICH E6, sección 4.9) Informes de progreso (ICH E6, sección 4.10) Informes de seguridad (ICH E6, sección 4.11)
Informe(s) final(es) del investigador/institución (ICH E6, sección 4.13) Protocolo de ensayo clínico, información general (ICH E6, sección 6) Documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico (ICH E6,
Sección 8)
Para los patrocinadores, consulte:
Gestión de ensayos, manejo de datos, mantenimiento de registros y comité independiente de supervisión de datos (ICH E6, sección 5.5)
Acceso a los registros (ICH E6, sección 5.15)
Notificación de reacciones adversas a medicamentos (ICH E6, Sección 5.17) Vigilancia (ICH E6, Sección 5.18)
Auditoría (ICH E6, Sección 5.19)
Informes de ensayos/estudios clínicos (ICH E6, sección 5.22) Protocolo de ensayos clínicos (ICH E6, sección 6)
Documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico (ICH E6, Sección 8)
Gestión de datos de seguridad clínica: Definiciones y normas para la notificación acelerada (ICH E2A)

Orientación sobre los elementos de datos para la transmisión de informes de seguridad de casos individuales (ICH E2B)
Principios estadísticos para ensayos clínicos (ICH E9)
Para las autoridades reguladoras, consulte:
Guía para las inspecciones de investigadores clínicos (Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas, OPS, Anexo 4)
Programas de supervisión del cumplimiento de las BPC por parte de las autoridades reguladoras (Capítulo 7, Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas, OPS)
Encuesta y evaluación de las prácticas de revisión ética (directrices operativas de la OMS)
Principios estadísticos para ensayos clínicos (ICH E9)
Véase también:
Discusión de los Principios de BPC de la OMS Principio 2 de BPC: Protocolo
Principio 6 de BPC: Cumplimiento del protocolo Principio 7 de BPC: Consentimiento informado
Principio BPC 12: Confidencialidad/Privacidad Principio BPC 14: Sistemas de calidad
Definiciones para:

Formulario de informe de caso (ICH E6, 1.11) Informe de estudio/ensayo clínico (ICH E6, 1.13) Cumplimiento (en relación con los ensayos) (ICH E6, 1.15) Acceso directo (ICH E6, 1.21) Documentación (ICH E6, 1.22) Documentos esenciales (ICH E6, 1.23)
Informe provisional del estudio/ensayo clínico (ICH E6, 1.32) Seguimiento (ICH E6, 1.38) Informe de seguimiento (ICH E6, 1.39) Historia clínica original (ICH E6, 1.43) Protocolo (ICH E6, 1.44)
Datos de origen (ICH E6, 1.51) Documentos de origen (ICH E6, 1.52)
Procedimientos normalizados de trabajo (PNT) (ICH E6, 1.55)

PRINCIPIO 12: CONFIDENCIALIDAD/PRIVACIDAD
Debe protegerse la confidencialidad de los registros que puedan identificar a los sujetos, respetando las normas de privacidad y confidencialidad de acuerdo con los requisitos normativos aplicables.
"Siempre debe respetarse el derecho de los sujetos de investigación a salvaguardar su integridad. Deben tomarse todas las precauciones para respetar la intimidad del sujeto, la confidencialidad de la información del paciente y minimizar el impacto del estudio sobre la integridad física y mental del sujeto y sobre su personalidad." (Declaración de Helsinki)
"El investigador debe establecer salvaguardas seguras de la confidencialidad de los datos de investigación de los sujetos. Se debe informar a los sujetos de los límites, legales o de otro tipo, de la capacidad de los investigadores para salvaguardar la confidencialidad y de las posibles consecuencias de su incumplimiento." (CIOMS, Directrices éticas internacionales, directriz 18)

Aplicación
El Principio 12 se aplica (1) mediante procedimientos adecuados para proteger la privacidad del sujeto, y (2) mediante el control de documentos y datos para proteger la confidencialidad de la información del sujeto.
El Principio 12 también se aplica a través del proceso de consentimiento informado, que exige como elemento esencial que se proporcionen al sujeto ciertas explicaciones sobre la confidencialidad de sus registros y sobre el acceso a los mismos por parte de los monitores, los auditores, el CEI/CIR y la(s) autoridad(es) reguladora(s).

Preguntas y respuestas
¿Qué se entiende por "privacidad"? ¿Qué se entiende por "confidencialidad"?
La privacidad engloba el concepto de que cada individuo debe tener derecho a controlar la información personal y sensible sobre él. La privacidad implica que dicha información, que puede estar contenida en historias clínicas, diarios personales u otros, estarán protegidos y no se divulgarán sin el conocimiento/permiso de la persona a la que pertenezcan.
Sin embargo, la privacidad puede no ser absoluta. Por ejemplo, cierta información, como la exposición a una enfermedad transmisible, puede estar sujeta a una divulgación limitada en virtud de las leyes de salud pública; el acceso a la información contenida en los registros de los estudios clínicos puede ser exigido por los organismos reguladores para verificar los datos presentados en una solicitud de comercialización. Por lo tanto, se debe informar a las personas que participan en ensayos clínicos de hasta qué punto se protegerá su información y las circunstancias en las que se divulgará la información, a quién y el propósito o propósitos para hacerlo.

La confidencialidad abarca el concepto de que las partes que obtienen información privada de pacientes y sujetos (1) protegerán la información en sí y cualquier registro que contenga dicha información de la divulgación deliberada o accidental; y (2) desarrollarán y seguirán procedimientos para la divulgación de la información sólo a las partes autorizadas que tengan una necesidad legítima de ella, incluida la notificación al paciente/sujeto antes de cualquier divulgación.

¿Quién es responsable de proteger la confidencialidad de la información privada de los sujetos?
En todo momento a lo largo de la investigación, todas las partes (patrocinador, monitor, CEI/JRI, investigador, personal del investigador y reguladores) deben proteger la información privada de los sujetos y asegurarse de que todos los datos están asegurados contra el acceso no autorizado. Esto se aplica, pero no se limita a los formularios de informe de caso (CRF) de los sujetos, los datos fuente, los documentos fuente y los informes de seguridad.
"Es deber del médico en la investigación médica proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del sujeto humano". (Declaración de Helsinki)

¿Cómo se aplica la confidencialidad en el marco de la BPC?
"... Los investigadores deben tomar medidas para proteger la confidencialidad de dicha información, por ejemplo, omitiendo la información que pueda conducir a la identificación de sujetos individuales, limitando el acceso a la información, anonimizando los datos u otros medios". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la directriz 18)
Otros mecanismos para proteger la información incluyen, entre otros:
- codificación o encriptación de datos;
- Restringir el acceso a los registros del estudio y a los historiales médicos de los sujetos (por ejemplo, contraseñas en los archivos electrónicos, archivos guardados en armarios cerrados con llave o en zonas de almacenamiento seguras);
- mantener los nombres de los sujetos y la información de identificación por separado de los formularios de informe de casos;
- Establecer y seguir procedimientos que garanticen la protección de la información privada de los sujetos y de los datos del ensayo.

¿Por qué deben revelarse a los sujetos del estudio los riesgos potenciales relacionados con la divulgación de información privada?
Cada sujeto debe considerar si los riesgos relacionados con la divulgación de información privada están suficientemente controlados, de modo que siga estando dispuesto a participar en la investigación.
"La investigación relacionada con individuos y grupos puede implicar la recopilación y el almacenamiento de información que, de ser revelada a terceros, podría causar daño o angustia". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la directriz 18)
"Los posibles sujetos deben ser informados de los límites de la capacidad de los investigadores para garantizar una confidencialidad estricta y de las consecuencias sociales adversas previsibles de la violación de la confidencialidad. Algunas jurisdicciones exigen que se informe a las agencias apropiadas, por ejemplo, de ciertas enfermedades contagiosas o de pruebas de abuso o negligencia infantil. Las autoridades reguladoras de medicamentos tienen derecho a inspeccionar los registros de los ensayos clínicos, y el personal de auditoría de cumplimiento clínico de un patrocinador puede exigir y obtener acceso a datos confidenciales. Estos y otros límites similares

a la capacidad de mantener la confidencialidad deben anticiparse y revelarse a los posibles sujetos". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la directriz 18)

¿Cómo se debe informar a los sujetos de las medidas que se utilizarán para proteger su información privada? ¿Cómo deben comunicarse a los sujetos del estudio los riesgos potenciales relacionados con la divulgación de información privada?
El documento de consentimiento informado debe describir (1) quién tendrá acceso a los datos personales de los participantes en la investigación, incluidos los historiales médicos y las muestras biológicas; (2) las medidas adoptadas para garantizar la confidencialidad y la seguridad de la información personal de los participantes en la investigación; y (3) los riesgos potenciales para los sujetos si se infringen dichas medidas (por ejemplo, estigmatización, pérdida de reputación, posible pérdida de asegurabilidad, etc.).
"... Durante el proceso de obtención del consentimiento informado, el investigador debe informar a los posibles sujetos sobre las precauciones que se tomarán para proteger la confidencialidad". (CIOMS, Directrices éticas internacionales, Comentario a la directriz 18)
"Tanto la discusión sobre el consentimiento informado como el formulario de consentimiento informado escrito y cualquier otra información escrita que se proporcione a los sujetos deben incluir explicaciones sobre lo siguiente:
"n) Que se concederá al monitor o monitores, al auditor o auditores, al CEIC y a la autoridad o autoridades reguladoras acceso directo a los historiales médicos originales del sujeto para la verificación de los procedimientos y/o datos del ensayo clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto, en la medida en que lo permitan las leyes y reglamentos aplicables y que, mediante la firma de un formulario de consentimiento informado por escrito, el sujeto o su representante legalmente aceptado está autorizando dicho acceso."
"o) Que los registros que identifiquen al sujeto se mantendrán confidenciales y, en la medida en que lo permitan las leyes y/o regulaciones se harán públicos. Si se publican los resultados del ensayo, la identidad del sujeto seguirá siendo confidencial". (ICH E6, sección 4.8)
"El promotor debe verificar que cada sujeto ha consentido, por escrito, el acceso directo a su historia clínica original para el seguimiento relacionado con el ensayo, la auditoría, la revisión del CEIC y la inspección reguladora". (ICH E6, Sección 5.15)

Aplicación
Los CEI/JRI revisan/aprueban los procedimientos y el documento de consentimiento informado para garantizar, entre otras cosas, que existe una explicación adecuada sobre (1) los riesgos relacionados con la divulgación de la información privada del sujeto, (2) cómo se mantendrá la confidencialidad de los registros del sujeto y (3) las personas que pueden tener acceso a los registros del sujeto (por ejemplo, monitor(es), auditor(es), el CEI/IRB y la(s) autoridad(es) reguladora(s)).
Los investigadores deben (1) aplicar procedimientos para proteger y restringir el acceso a los registros del estudio y a la información privada (por ejemplo, protección de los archivos mediante contraseña, mantenimiento de los registros del estudio en zonas seguras),
(2) seguir las leyes y normativas nacionales/locales relacionadas con la privacidad y la confidencialidad, (3) asegurarse de que el personal del estudio conoce y recibe la formación adecuada relacionada con su responsabilidad y los procedimientos que se utilizarán para proteger la información privada y los registros de los sujetos,

(4) asegurarse de que el personal del estudio sigue los procedimientos establecidos a tal efecto, y (5) asegurarse de que el formulario y el proceso de consentimiento informan a los sujetos del estudio sobre los procedimientos que se utilizarán para proteger su información privada y las circunstancias en las que sus registros médicos y del estudio pueden ser vistos por reguladores, patrocinadores, supervisores y/o el CEI/JRI.
Los promotores se aseguran de que los centros (1) permitan a los reguladores, CEI/JRI y monitores el acceso directo a los registros necesarios para verificar el cumplimiento de las leyes y normativas nacionales/locales relativas a la realización de ensayos clínicos, e (2) informen a los sujetos sobre dicho acceso y obtengan su consentimiento para ello.

Las autoridades reguladoras deben (1) estar atentas a las cuestiones de confidencialidad de los sujetos y (2) revisar el cumplimiento por parte de los patrocinadores, los investigadores clínicos y los CEI/JRI de las leyes y normativas nacionales/locales aplicables para el manejo de la información privada y la información a los sujetos sobre estas cuestiones.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades)
Para CEI/JRI, refiérase a: Responsabilidades (ICH E6, Sección 3.1)
Elementos del examen, protección de la confidencialidad de los participantes en la investigación (Directrices operativas de la OMS para los comités de ética que examinan investigaciones biomédicas, sección 6.2.4)
Para los investigadores clínicos, consulte:
Consentimiento informado de los sujetos del ensayo (ICH E6, sección 4.8) Informes de seguridad (ICH E6, sección 4.11)
Para los patrocinadores, consulte:
Gestión de ensayos, manejo de datos, mantenimiento de registros y comité de seguimiento independiente (ICH E6, sección 5.5)
Acceso a los registros (ICH E6, sección 5.15) Seguimiento (ICH E6, sección 5.18)
Protocolo de ensayo clínico y enmiendas al protocolo, acceso directo a los datos/documentos fuente (ICH E6, sección 6.10)
Para las autoridades reguladoras, consulte:
Confidentiality in the Survey and Evaluation Processes (Surveying and Evaluating Ethical Review Practices, a complementary guideline to the Operational Guidelines for Ethics Committees the Review Biomedical Research, WHO, 2002), Section 8
Salvaguarda de la confidencialidad (Directriz 18, Directrices éticas internacionales del CIOMS para la investigación biomédica en seres humanos, Ginebra 2002)

Véase también:
Discusión de los principios de BPC de la OMS Principio 2 de BPC: Protocolo
Principio 3 de BPC: Identificación de riesgos
Principio 4 de BPC: Evaluación beneficio-riesgo Principio 7 de BPC: Consentimiento informado
Principio 11 de BPC: Registros
Definiciones para: Auditoría (ICH E6, 1.6)
Confidencialidad (ICH E6, 1.16) Acceso directo (ICH E6, 1.21) Inspección (ICH E6, 1.29)
Historia clínica original (ICH E6, 1.43) Código de identificación del sujeto (ICH E6, 1.58)
Bienestar (de los sujetos del ensayo) (ICH E6, 1.62)

PRINCIPIO 13: BUENAS PRÁCTICAS DEFABRICACIÓN

Los productos en investigación deben fabricarse, manipularse y almacenarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) aplicables y deben utilizarse de acuerdo con el protocolo aprobado.

"El promotor debe asegurarse de que el (los) producto(s) en investigación... esté(n) caracterizado(s) según corresponda a la fase de desarrollo del (de los) producto(s), esté(n) fabricado(s) de acuerdo con las BPF aplicables y esté(n) codificado(s) y etiquetado(s) de forma que se proteja el enmascaramiento, si procede..." (ICH E6, Sección 5.13)

Aplicación

El Principio 13 se aplica mediante (1) la caracterización apropiada del producto en investigación (incluyendo cualquier comparador o comparadores activos y placebo, si procede), (2) el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) aplicables en la fabricación, manipulación y almacenamiento del producto en investigación, y (3) el uso del producto de acuerdo con el protocolo de estudio aprobado.

Preguntas y respuestas

¿Qué se entiende por Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) "aplicables"?

"Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) son un sistema para garantizar que los productos se elaboran y controlan de forma constante de acuerdo con las normas de calidad. ... Las BPF abarcan todos los aspectos de la producción, desde los materiales de partida, los locales y el equipo hasta la formación y la higiene personal del personal. Los procedimientos detallados y por escrito son esenciales para cada proceso que pueda afectar a la calidad del producto acabado. Debe haber sistemas que proporcionen pruebas documentadas de que se siguen sistemáticamente los procedimientos correctos en cada paso del proceso de fabricación, cada vez que se elabora el producto. ... La OMS ha establecido directrices detalladas para las buenas prácticas de fabricación. Muchos países han formulado sus propios requisitos para las BPF basándose en BPF DE LA OMS". (OMS, Buenas prácticas de fabricación en la producción farmacéutica)

El cumplimiento de las normas BPF tiene por objeto:

- Garantizar la coherencia entre y dentro de los lotes del producto en investigación y asegurar así la fiabilidad de los ensayos clínicos;
- Asegurar la coherencia entre el producto en investigación y el futuro producto comercial y, por tanto, la relevancia del ensayo clínico para la eficacia y seguridad del producto comercializado;
- proteger a los sujetos de los ensayos clínicos de productos de mala calidad resultantes de errores de fabricación (omisión de pasos críticos como la esterilización, contaminación y contaminación cruzada, mezclas, etiquetado incorrecto, etc.), o de materiales de partida y componentes de calidad inadecuada; y
- documentar todos los cambios en el proceso de fabricación.

"... [L]os principios de las BPF deben aplicarse, según proceda, a la preparación de productos [en investigación]". (OMS, Buenas prácticas de fabricación en la producción farmacéutica)

De acuerdo con las leyes y reglamentos nacionales/locales, el cumplimiento de las BPF puede ser un requisito. Cuando no lo exijan las leyes y reglamentos nacionales/locales, las normas BPF proporcionan una orientación importante para la fabricación de productos en investigación de calidad.

¿Qué constituye la manipulación y el almacenamiento de los productos en investigación?
Además del envasado, etiquetado, cuarentena y liberación asociados al proceso de fabricación en el centro de producción, la manipulación del producto por parte del promotor también incluye el envío, la devolución y la disposición final de los productos en investigación.
"Los productos en investigación deben enviarse de acuerdo con las órdenes dadas por el promotor. Un envío se envía a un investigador sólo después del siguiente procedimiento de liberación en dos pasos: (i) la liberación del producto después del control de calidad ("luz verde técnica"); y (ii) la autorización para utilizar el producto, otorgada por el promotor ("luz verde reglamentaria"). Ambas autorizaciones deben quedar registradas. El promotor debe asegurarse de que el envío será recibido y reconocido por el destinatario correcto, tal y como se indica en el protocolo. Debe mantenerse un inventario detallado de los envíos realizados por el fabricante, en el que se haga especial mención a la identificación del destinatario. Los productos en investigación devueltos deben identificarse claramente y almacenarse en un área específica. Deben llevarse registros de inventario de los medicamentos devueltos". (OMS, Buenas prácticas de fabricación en la producción farmacéutica)
Con respecto al almacenamiento, "[e]l patrocinador deberá determinar, para el (los) producto(s) en investigación, las temperaturas aceptables de almacenamiento, las condiciones de almacenamiento (por ejemplo, protección de la luz), los tiempos de almacenamiento, los líquidos y procedimientos de reconstitución y los dispositivos para la infusión del producto, si los hubiera. El promotor deberá informar de estas determinaciones a todas las partes implicadas (por ejemplo, monitores, investigadores, farmacéuticos, responsables del almacenamiento)." (ICH E6, sección 5.13)
"El promotor debe asegurarse de que los procedimientos escritos incluyen las instrucciones que el investigador/institución debe seguir para la manipulación y almacenamiento del medicamento o medicamentos en investigación para el ensayo y su documentación..." (ICH E6, Sección 5.14)
En el centro, el investigador es responsable de garantizar que el (los) producto(s) en investigación se "... almacene(n) según lo especificado por el promotor ... y de acuerdo con los requisitos reglamentarios aplicables" ... [y] "se utilice(n) sólo de acuerdo con el protocolo aprobado". (ICH E6, Sección 4.6)

Aplicación
La responsabilidad de aplicar este principio es compartida por los patrocinadores (o fabricantes por contrato/organizaciones de investigación por contrato), los investigadores y los reguladores. Los patrocinadores aplican este principio directa o indirectamente a través de un contrato, desarrollando y caracterizando el producto en investigación.

Realizar las notificaciones/presentaciones necesarias a la(s) autoridad(es) reguladora(s) aplicable(s), identifican los requisitos de BPF, si los hubiera, que puedan aplicarse a la fabricación, manipulación y almacenamiento del producto en investigación, y garantizan el cumplimiento de dichos requisitos. Los patrocinadores fabrican el producto en investigación directamente o lo hacen fabricar por contrato en un centro de fabricación de acuerdo con las BPF aplicables. Son responsables, dentro de las BPC, de la manipulación, almacenamiento, distribución y disposición final del (de los) producto(s) en investigación.
El promotor también desarrolla el protocolo del estudio y el folleto del investigador, supervisa el cumplimiento del protocolo y se asegura de que los procedimientos escritos incluyan las

instrucciones que el investigador/institución debe seguir para la manipulación y almacenamiento de los productos en investigación para el ensayo y su documentación.
Los investigadores son responsables de familiarizarse con el manual del investigador y de llevar a cabo la investigación de acuerdo con el protocolo, incluyendo cualquier instrucción para almacenar y manipular los productos en investigación. Los investigadores son responsables de explicar el uso correcto (incluyendo la manipulación y el almacenamiento) del producto en investigación a los sujetos del estudio. Los investigadores también se aseguran de que cualquier producto en investigación no utilizado sea devuelto al promotor una vez finalizado el ensayo.
De acuerdo con las leyes y reglamentos nacionales/locales, los reguladores pueden establecer requisitos de BPF para los productos en investigación, revisar los datos de fabricación presentados en apoyo de los permisos de investigación o de las solicitudes de comercialización, y/o inspeccionar las instalaciones de fabricación. Dado que los productos en investigación pueden ser importados, los reguladores deben estar familiarizados con los requisitos de fabricación del país de origen y su conformidad con las normas internacionales de BPF.
Los reguladores también pueden inspeccionar a los investigadores para comprobar el cumplimiento del protocolo del estudio, incluidas las instrucciones para almacenar y manipular los productos en investigación.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades) Para obtener directrices sobre buenas prácticas de fabricación e inspección, consulte:
OMS, Compendio de directrices y materiales relacionados, Volumen
2: Buenas prácticas de fabricación e inspecciones
(http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/
qualityassurance/gmp/gmpthree_inves.html)
Ingredientes farmacéuticos activos para su uso en ensayos clínicos (BPF para ingredientes farmacéuticos activos, ICH Q7A, Sección XIX)
Para los investigadores clínicos, consulte:
Cumplimiento del protocolo (ICH E6, sección 4.5) Producto(s) en investigación (ICH E6, sección 4.6)
Para los patrocinadores, consulte:
Fabricación, envasado, etiquetado y codificación de productos en investigación (ICH E6, sección 5.13)
Suministro y manipulación de productos en investigación (ICH E6, sección 5.14)
Vigilancia (ICH E6, Sección 5.18) Incumplimiento (ICH E6, Sección 5.20)
Para las autoridades reguladoras, consulte:
OMS, Compendio de directrices y materiales relacionados, Volumen 2: Buenas prácticas de fabricación e inspecciones (http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/
qualityassurance/gmp/gmpthree_inves.html)
Ingredientes farmacéuticos activos para su uso en ensayos clínicos (BPF para ingredientes farmacéuticos activos, ICH Q7A, Sección XIX)
Véase también:
Discusión de los Principios de BPC de la OMS: Principio 6 de BPC: Cumplimiento del protocolo
Definiciones para:
Comparador (producto) (ICH E6, 1.14) Cumplimiento (en relación con los ensayos) (ICH E6, 1.15)

Organización de Investigación por Contrato (CRO) (ICH E6, 1.20) Producto en Investigación (ICH E6, 1.33)
Monitorización (ICH E6, 1.38)

PRINCIPIO 14: SISTEMAS DECALIDAD
Deben implantarse sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de todos los aspectos del ensayo.

Aplicación
El Principio 14 se aplica mediante el desarrollo de procedimientos para controlar, asegurar y mejorar la calidad de los datos y registros y la calidad y eficacia de los procesos y actividades relacionados con la realización y supervisión de la investigación clínica.

Preguntas y respuestas
¿Qué se entiende por "calidad" en el contexto de un ensayo clínico?
"Calidad" es una medida de la capacidad de un producto, proceso o servicio para satisfacer necesidades declaradas o implícitas. Un producto de alta calidad satisface fácilmente esas necesidades.
En el contexto de un ensayo clínico, la calidad puede aplicarse a los datos (por ejemplo, que los datos sean precisos y fiables) o a los procesos (por ejemplo, el cumplimiento del protocolo del estudio y de la BPC; garantizar el consentimiento informado; la manipulación adecuada de los datos y el mantenimiento de registros, etc.). (Véanse los principios de BPC de la OMS 6: Cumplimiento del protocolo; 7: Consentimiento informado; 11: Registros)
Una forma habitual de asegurar la calidad de los datos y los procesos es mediante el desarrollo y la aplicación de procedimientos normalizados de trabajo (PNT) que definan las responsabilidades, especifiquen los registros que deben establecerse y mantenerse y especifiquen los métodos y procedimientos que deben utilizarse en la realización de las actividades relacionadas con el estudio. Los PNT, junto con una estrecha supervisión personal de la realización del ensayo por parte del investigador clínico y un cuidadoso seguimiento por parte del promotor, ayudan a garantizar que los procesos se sigan de forma coherente y que las actividades se documenten de forma coherente. Como resultado, los datos recogidos utilizando tales procedimientos y bajo tal supervisión deberían ser normalmente lo suficientemente fiables para la toma de decisiones reguladoras.

¿Qué son los "sistemas de calidad" con respecto a los ensayos clínicos?
Los "sistemas de calidad" para ensayos clínicos son prácticas formalizadas (por ejemplo, programas de supervisión, programas de auditoría, sistemas de gestión de quejas) para revisar periódicamente la idoneidad de las actividades y prácticas de los ensayos clínicos, y para revisar dichas prácticas según sea necesario, de modo que se mantenga la calidad de los datos y los procesos.

¿Cómo se aplican los sistemas de calidad dentro de la BPC?
Dentro de la BPC, los sistemas de calidad se aplican mediante la gestión de la calidad: es decir, mediante la coordinación de actividades por parte del patrocinador, del personal del centro y del investigador o investigadores, de los CEI/IRB y de los reguladores para dirigir y controlar sus

operaciones con respecto a la calidad. La gestión de la calidad abarca tres componentes principales: el control de la calidad, la garantía de la calidad y la mejora de la calidad.

¿Cuál es la distinción entre "control de calidad", "garantía de calidad" y "mejora de la calidad"?
"Control de calidad" se refiere a los pasos dados durante la generación de un producto o servicio para asegurar la calidad del producto/servicio. En el caso de un ensayo clínico, el "control de calidad" abarca los pasos que se dan durante el ensayo clínico (por ejemplo, la supervisión del investigador, el seguimiento del patrocinador y cualquier revisión en curso por parte de las autoridades reguladoras) para garantizar que el ensayo cumple los requisitos del protocolo y del procedimiento y es reproducible.
"Garantía de calidad" se refiere a un proceso sistemático para determinar si el sistema de control de calidad funciona y es eficaz. La mayoría de las veces, la garantía de calidad en los ensayos clínicos la lleva a cabo el promotor mediante auditorías independientes de las actividades de control de calidad y, en su caso, las autoridades reguladoras mediante la inspección de los sistemas y actividades de control de calidad. Las auditorías de garantía de calidad pueden realizarse durante el transcurso del ensayo clínico y/o al finalizarlo.
"El objetivo de la auditoría del promotor, que es independiente y está separada de las funciones rutinarias de seguimiento o control de calidad, debe ser evaluar la realización del ensayo y el cumplimiento del protocolo, los PNT, las BPC y los requisitos normativos aplicables." (ICH E6, Sección 5.19)
"Mejora de la calidad" se refiere a un proceso sistemático para tomar los conocimientos adquiridos a través de las auditorías y actividades de garantía de calidad y utilizarlos para realizar cambios en los sistemas y actividades con el fin de aumentar la capacidad de cumplir los requisitos de calidad en ese momento y para el futuro.

¿Qué es la supervisión de estudios?
La monitorización es "[e]l acto de supervisar el progreso de un ensayo clínico y de asegurarse de que se lleva a cabo, se registra y se informa de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo (PNT), las BPC y los requisitos normativos aplicables". (ICH E6, 1.38; véase también la sección 5.18 de la ICH E6, en general, para una orientación detallada sobre la supervisión de estudios).

¿Cuál es la diferencia entre supervisar, auditar e inspeccionar?
La monitorización es una actividad de control de calidad realizada por el promotor o un representante del mismo para garantizar que la investigación se lleva a cabo de acuerdo con el protocolo del estudio, la BPC y los requisitos normativos aplicables, y que los datos de la investigación son exactos, completos y verificables a partir de los documentos fuente. Por lo general, los monitores comparan los documentos fuente con los formularios de informe de casos y tratan de resolver cualquier discrepancia. Los monitores también intentan verificar que las actividades relacionadas con la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos del estudio (por ejemplo, la aprobación previa del CEI/CEI, la obtención del consentimiento informado legalmente efectivo de todos los sujetos del estudio) se hayan llevado a cabo de forma adecuada.
La auditoría es una actividad independiente de garantía de calidad utilizada por el promotor para evaluar la eficacia de un programa de seguimiento y/o de actividades específicas de seguimiento.

La auditoría se distingue del seguimiento por el hecho de que el seguimiento se lleva a cabo mientras el estudio está en curso (véase más arriba la discusión sobre "Control de calidad"), mientras que la auditoría puede tener lugar en cualquier momento durante o después del estudio.

Una inspección es "[e]l acto por parte de una(s) autoridad(es) reguladora(s) de llevar a cabo una revisión oficial de documentos, instalaciones, registros y cualquier otro recurso que la(s) autoridad(es) considere relacionado con el ensayo clínico y que pueda encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o de la organización de investigación por contrato (OIC) o en otros establecimientos que la(s) autoridad(es) reguladora(s) considere oportuno". (ICH E6, 1.29) El propósito de dicha inspección es determinar si la investigación se llevó a cabo de conformidad con las leyes y reglamentos nacionales/locales para la realización de la investigación y la protección de los sujetos humanos.

Aplicación

Todas las partes que realizan y supervisan ensayos clínicos (patrocinadores, investigadores, CEI/JRI y autoridades reguladoras) deben adoptar y aplicar sistemas de calidad para los procesos y actividades de los que son responsables.

Los patrocinadores contratan los servicios de monitores para garantizar el cumplimiento de los investigadores clínicos y verificar que el estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con el protocolo de estudio aprobado. Los patrocinadores también auditan la actuación de los monitores y otras actividades y sistemas de control de calidad para garantizar el funcionamiento de cada sistema. Los supervisores revisan los registros del estudio en los centros, informan de sus hallazgos al patrocinador y preparan informes escritos que documentan cada visita al centro o cada comunicación relacionada con el ensayo.

Los investigadores supervisan para asegurarse de que el personal del estudio sigue los procedimientos establecidos para la realización del estudio, por ejemplo, la obtención de la aprobación del estudio por parte del CEI/JRI, la obtención del consentimiento informado de los sujetos, el establecimiento y mantenimiento de las historias clínicas de los sujetos, la transcripción de los datos de las historias clínicas de los sujetos a los CRF, la notificación de acontecimientos adversos y otros problemas imprevistos, etc.

Los CEI/JRI desarrollan y adoptan POE para revisar los estudios e informar al investigador clínico de cualquier modificación necesaria en el protocolo del estudio, y para asegurarse de que dichas modificaciones estén en vigor antes de que el estudio continúe. De acuerdo con las leyes y reglamentos nacionales/locales, los CEI/JRI pueden desarrollar POE para permitir que los miembros del CEI/JRI o un tercero observen el proceso de consentimiento para verificar que los sujetos tengan la oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio y que reciban una copia del documento de consentimiento informado. Los CEI/JRI implementan sistemas para asegurar que la revisión continua del estudio tenga lugar a intervalos apropiados al grado de riesgo, y que los investigadores sean notificados para que puedan proporcionar la documentación necesaria al CEI/JRI con antelación a la fecha límite.

De acuerdo con las leyes/reglamentos aplicables, los reguladores pueden inspeccionar a todas las partes que realizan o supervisan la investigación y verificar la información presentada a la autoridad reguladora. Los reguladores pueden solicitar los planes de supervisión de los patrocinadores como condición para permitir que un estudio siga adelante. Las autoridades reguladoras también desarrollan de forma óptima PNT y sistemas de calidad para las actividades

reguladoras internas, incluyendo políticas y procedimientos para revisar las solicitudes de productos y para la realización de inspecciones de BPC.

Para más información (incluidas las funciones y responsabilidades)
Para los patrocinadores, consulte:
Garantía y control de calidad (ICH E6, sección 5.1)
Gestión de ensayos, entrega de datos, mantenimiento de registros y comité independiente de supervisión de datos (ICH E6, sección 5.5)
Vigilancia (ICH E6, Sección 5.18) Auditoría (ICH E6, Sección 5.19) Incumplimiento (ICH E6, Sección 5.20)
Disposiciones de seguimiento (Investigación clínica de productos sanitarios para seres humanos, Parte 2: Planes de investigación clínica, Organización Internacional de Normalización (ISO), 14155-2, 4.34)
Para los monitores, consulte:
Seguimiento (ICH E6, sección 5.18)
Para los investigadores clínicos, consulte:
Cualificaciones y acuerdos del investigador (ICH E6, Sección 4.1)

Para CEI/JRI, consulte:
Composición, funciones y operaciones (ICH E6, sección 3.2) Procedimientos (ICH E6, sección 3.3)
Encuesta y evaluación de las prácticas de revisión ética de la OMS: Una directriz complementaria de las Directrices operativas para los comités de ética que revisan la investigación biomédica
Para las autoridades reguladoras, consulte Incumplimiento (ICH E6, Sección 5.20)
Programas de supervisión del cumplimiento de las BPC por parte de las autoridades reguladoras (Capítulo 7, Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas, OPS)
Guía para las inspecciones de investigadores clínicos (Anexo 4, Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas, OPS)
Optional Guideline for Good Clinical Practice Compliance and Quality Systems Auditing (Red Europea de Auditores de Buenas Prácticas Clínicas y otros Expertos en Buenas Prácticas Clínicas [ENGAGE], Foro Europeo de Buenas Prácticas Clínicas, agosto de 1997)
Véase también:
Discusión de los Principios de BPC de la OMS Principio 2 de BPC: Protocolo
Principio 6 de BPC: Cumplimiento del protocolo Principio 11 de BPC: Registros
Definiciones para: Auditoría (ICH E6, 1.6)
Certificado de auditoría (ICH E6, 1.7) Informe de auditoría (ICH E6, 1.8) Pista de auditoría (ICH E6, 1.9)
Cumplimiento (en relación con los ensayos) (ICH E6, 1.15) Acceso directo (ICH E6, 1.21)
Seguimiento (ICH E6, 1.38) Informe de seguimiento (ICH E6, 1.39)
Garantía de calidad (GC) (ICH E6, 1.46) Control de calidad (CC) (ICH E6, 1.47)
Procedimientos normalizados de trabajo (PNT) (ICH E6, 1.55)

Referencias
Documentos en el CD

1. Directrices de buena práctica clínica (BPC) para ensayos con productos farmacéuticos. Anexo 3 de El uso de medicamentos esenciales Sexto informe del Comité de Expertos de la OMS. Ginebra. Organización Mundial de la Salud, 1995: 97-137. http://www.who.int/medicines/en/
2. ICH E6: Buena Práctica Clínica: Directriz consolidada 1996. http://www. ich.org/
3. Directrices operativas para los comités de ética que revisan la investigación biomédica. TDR/PRD/ETHICS/2000.1 (2000). http://www.who.int/tdr/
4. Encuesta y evaluación de las prácticas de revisión ética: Una directriz complementaria a las Directrices operativas para los comités de ética que revisan la investigación biomédica. TDR/PRD/ETHICS/2002.1 (2002). http://www.who.int/tdr/
5. Directrices Operativas para el Establecimiento y Funcionamiento de las Juntas de Supervisión de Datos y Seguridad. Programa Especial UNICEF/PNUD/OMS de Investigación y Formación en Enfermedades Tropicales (TDR) 2005. En prensa.
6. Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas. Grupo de trabajo sobre buenas prácticas clínicas (BPC) Capítulo 7 y Anexo 4. Organización Panamericana de la Salud. Red Panamericana de Armonización Regulatoria de Medicamentos (PANDRH).
7. Directrices éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. CIOMS, Ginebra, 2002. http://www.cioms.ch/
8. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. 2004 http://www.wma. net/e/policy/pdf/17c.pdf

Otros documentos citados en el Manual

1. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparados Farmacéuticos - Serie de Informes Técnicos de la OMS, nº 902 - Trigésimo sexto informe (OMS; 2002; 219 páginas): 5. Garantía de calidad - buenas prácticas de fabricación. http://www.who.int/medicines/en/
2. Manual: Buenas prácticas de laboratorio: Prácticas de calidad para la investigación y el desarrollo no clínicos regulados. TDR/PRD/GLP/01.2 (2001). http://www.who.int/tdr/
3. Informe del grupo de trabajo CIOMS. Farmacogenética: Hacia la mejora del tratamiento con medicamentos. Ginebra 2005. http://www.cioms.ch/
4. Informe del grupo de trabajo CIOMS. Gestión de la información sobre seguridad de los ensayos clínicos. Ginebra 2005. http://www.cioms.ch/
5. El Informe Belmont Principios éticos y directrices para la protección de los sujetos humanos de la investigación. Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos de la Investigación Biomédica y del Comportamiento. 18 de abril de 1979. http://www.nihtraining.com/ohsrsite/guidelines/belmont.html
6. Guía ENGAGE para el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y la auditoría de los sistemas de calidad. 21.08.1997. ENGAGE Red Europea de Auditores de BPC y otros Expertos en BPC. (en proceso de revisión).
7. ICH E2A: Gestión de datos de seguridad clínica: Definiciones y normas para la notificación acelerada. 1994. http://www.ich.org/
8. ICH E2B(R): Revisión de la directriz E2B(M) de la ICH sobre gestión de datos de seguridad clínica. Elementos de datos para la transmisión de informes de seguridad de casos individuales. Paso 3 en consulta. Mayo. 2005. http://www.ich.org/
9. ICH E3: Estructura y contenido de los informes de estudios clínicos. 1995. http://www. ich.org/
10. ICH E9: Principios estadísticos para ensayos clínicos. 1998. http://www.ich.org/

11. ICH E10: Elección del grupo de control y cuestiones relacionadas en los ensayos clínicos. 2000. http://www.ich.org/
12. ICH E11: Investigación clínica de medicamentos en la población pediátrica. 2000. http://www.ich.org/
13. ICH M3: Mantenimiento de la directriz de la ICH sobre estudios no clínicos de seguridad para la realización de ensayos clínicos en humanos de productos farmacéuticos. 1997. http://www.ich.org/
14. ICH S6: Evaluación preclínica de la seguridad de los productos farmacéuticos derivados de la biotecnología. 1997. http://www.ich.org/

15. Código de Nuremberg. Juicios de los criminales de guerra ante los Tribunales Militares de Nuremberg en virtud de la Ley nº 10 del Consejo de Control, Vol. 2, pp. 181-182. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949.
http://www.med.umich.edu/irbmed/ethics/Nuremberg/NurembergCode. html
16. Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos de las Naciones Unidas. 1966. http://www.hrweb.org/legal/cpr.html

Documentos relacionados

1. ETH. Lista mundial de comités nacionales de bioética con datos de contacto. http://www.who.int/ethics/en
2. IVB. Consideraciones éticas derivadas de los ensayos de vacunas. http://www.who.int/entity/vaccine_research/documents/en/manu774. pdf
3. RHR. Aplicación de las directrices de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en las actividades de investigación de RHR. http://www.who.int/reproductive-health/publications/RHR_02_05/ Sección_11.PDF
4. Directrices RHR para la investigación. http://www.who.int/reproductivehealth/hrp/ ethical_issues.en.html http://www.who.int/reproductive health/hrp/SERG_guidelines.en.html
5. RHR. Directrices para la obtención del consentimiento informado para la obtención y utilización de tejidos, células y fluidos humanos en investigación. http://www.who.int/reproductive-health/ hrp/SERG_guidelines.en.html
6. TDR Procedimientos operativos estándar para investigadores clínicos. TDR/TDP/ SOP/99.1 www.who.int/tdr/publications/publications/sop.htm
7. TDR. Cuaderno de trabajo para investigadores. Sección 2, 1999, 22 páginas, TDR/TDP/SOP/ 99.1 y 2002 TDR/PRD/GCP/02.1b 271 páginas inglés. http://www.who.int/tdr/publications/publications/sop.htm
8. Directrices del TDR para la autorización ética y lista de comprobación del TDR para la autorización ética http://www.who.int/tdr/publications/
9. Pueblos indígenas e investigación sanitaria participativa. http://www.who.int/ethics/indigenous_peoples/en/
10. ONUSIDA (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA): Ethical considerations in HIV preventive vaccine research. http://www.unaids.org/publications/documents/vaccines/index.html

11. Directrices internacionales para la revisión ética de los estudios epidemiológicos. CIOMS, Ginebra, 1991 (revisión pendiente). http://www.cioms.ch/
12. Protocolo Adicional al Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina relativo a la investigación biomédica. Consejo de Europa. Serie de Tratados Europeos - 195. http://www.coe.int/T/E/Legal_Affairs/
13. Comité Directivo de Bioética (CDBI) Restricted CDBI/INF (2002) 5. Consejo de Europa. http://www.coe.int/T/E/Legal_Affairs/

Buenas prácticas clínicas nacionales y otras directrices

Australia

Regulación de los ensayos clínicos en Australia: http://www.tga.gov.au

Canadá

Buenas prácticas clínicas.
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/hp_gcp_e.html

Unión Europea

Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA). Tema E6 de la ICH. Nota orientativa sobre buenas prácticas clínicas (CPMP/ICH/135/95)
http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf
Directiva europea sobre ensayos clínicos para la BPC, 2001/20/CE, 04.2001

India

Directrices éticas para la investigación biomédica en seres humanos. http://icmr.nic.in/ethical.pdf

Japón

Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar. “Normas sobre la realización de ensayos clínicos con medicamentos (Nueva GCO)”.
Nueva BPC de Japón y otras normas sobre ensayos clínicos, Partes 1, 2 y 3 publicadas por el Ministerio de Salud y Bienestar con copyright de 1998

Sudáfrica

Directrices para las buenas prácticas en la realización de ensayos clínicos con participantes humanos en Sudáfrica.
http://196.36.153.56/docs/policy/trials/trials-full.html

Estados Unidos

Buenas prácticas clínicas en ensayos clínicos regulados por la FDA.
http://www.fda.gov/oc/gcp/default.htm

ANEXO D

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN
BIOLÓGICOS
Directrices de BPF para productos según la norma US FDA 21 CFR 1271 Parte 600
*NOTA: La autoridad para la regulación óptima Próspera. La siguiente exposición contiene las normas de la FDA y tiene por objeto servir de guía para el establecimiento de instalaciones c/t GMP y la adhesión a las mejores prácticas c/tGMP establecidas por la FDA estadounidense. En ningún caso se considera a la FDA de EE.UU. una autoridad para las actividades que tienen lugar en Próspera. Todos los registros y notificaciones pertinentes deben tener lugar con las autoridades reguladoras apropiadas dentro de Próspera.

Sec. 600.3 Definiciones.
Tal y como se utiliza en este subcapítulo:
(a) Ley significa la Ley del Servicio de Salud Pública (58 Stat. 682), aprobada el 1 de julio de 1944.
(b) Secretario significa el Secretario Técnico de Próspera y cualquier otro funcionario o empleado de Próspera en quien se haya delegado la autoridad correspondiente.
(c)
(d) Centro de Evaluación e Investigación Biológica significa Autoridad de Próspera.
(e) Estado significa dentro del territorio de Próspera.
(f)
(g) Los productos incluyen productos biológicos y arsenicales orgánicos trivalentes.
(h) Producto biológico significa un virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina, vacuna, sangre, componente sanguíneo o derivado, producto alergénico, proteína o producto análogo, o arsfenamina o derivado de la arsfenamina (o cualquier otro compuesto orgánico trivalente de arsénico), aplicable a la prevención, tratamiento o curación de una enfermedad o afección de los seres humanos.
(1) Un virus se interpreta como un producto que contiene la causa viva diminuta de una enfermedad infecciosa e incluye, entre otros, virus filtrables, bacterias, rickettsias, hongos y protozoos.
(2) Un suero terapéutico es un producto obtenido a partir de la sangre eliminando el coágulo o los componentes del coágulo y las células sanguíneas.
(3) Una toxina es un producto que contiene una sustancia soluble venenosa para los animales de laboratorio o para el hombre en dosis de 1 mililitro o menos (o su equivalente en peso) del producto, y que tiene la propiedad, tras la inyección de dosis no mortales en un animal, de hacer que se produzca en él otra sustancia soluble que neutraliza específicamente la sustancia venenosa y que es demostrable en el suero del animal así inmunizado.
(4) Una antitoxina es un producto que contiene la sustancia soluble en suero u otro fluido corporal de un animal inmunizado que neutraliza específicamente la toxina contra la que el animal es inmune.
(5) Un producto es análogo:
(i) A un virus si se prepara a partir de o con un virus o agente real o potencialmente infeccioso, sin tener en cuenta el grado de virulencia o toxicidad de la cepa específica utilizada.

(ii) A un suero terapéutico, si está compuesto de sangre total o plasma o contiene algún constituyente orgánico o producto que no sea una hormona o un aminoácido, derivado de sangre total, plasma o suero.
(iii) A una toxina o antitoxina, si está destinada, independientemente de su fuente de origen, a ser aplicable a la prevención, tratamiento o curación de enfermedades o lesiones del hombre a través de un proceso inmunológico específico.
(6) Una proteína es cualquier polímero de aminoácidos alfa con una secuencia específica y definida que tenga un tamaño superior a 40 aminoácidos. Cuando dos o más cadenas de aminoácidos en un polímero de aminoácidos se asocian entre sí de una manera que ocurre en la naturaleza, el tamaño del polímero de aminoácidos a efectos de este párrafo (h)(6) se basará en el número total de aminoácidos en esas cadenas, y no se limitará al número de aminoácidos en una secuencia contigua.
(i) Por arsenicales orgánicos trivalentes se entiende la arsfenamina y sus derivados (o cualquier otro compuesto de arsénico orgánico trivalente) aplicables a la prevención, tratamiento o curación de enfermedades o lesiones del hombre.
(j) Se considera que un producto es aplicable a la prevención, el tratamiento o la curación de enfermedades o lesiones del hombre, independientemente del modo de administración o aplicación recomendado, incluido el uso cuando se destina mediante administración o aplicación a una persona como ayuda para el diagnóstico, o para evaluar el grado de susceptibilidad o inmunidad que posee una persona, e incluido también cualquier otro uso con fines de diagnóstico si la sustancia de diagnóstico así utilizada se prepara a partir de un producto biológico o con su ayuda.
(k) Nombre propio, aplicado a un producto, significa el nombre designado en la licencia para su uso en cada envase del producto.
(l) Periodo de caducidad significa el periodo más allá del cual no cabe esperar, más allá de toda duda razonable, que el producto produzca sus resultados específicos.
(m) Por fecha de vencimiento se entiende el mes y el año naturales, y en su caso, el día y la hora, en que finaliza el período de fechado.
(n) La palabra normas significa las especificaciones y procedimientos aplicables a un establecimiento o a la fabricación o liberación de productos, que se prescriben en este subcapítulo o se establecen en la solicitud de licencia de productos biológicos, diseñadas para asegurar la seguridad, pureza y potencia continuas de dichos productos.
(o) La palabra continuado, aplicada a la seguridad, pureza y potencia de los productos se interpreta que se aplica al periodo de fechado.
(p) La palabra seguridad significa la ausencia relativa de efectos nocivos para las personas afectadas, directa o indirectamente, por un producto cuando se administra prudentemente, teniendo en cuenta el carácter del producto en relación con la condición del receptor en ese momento.
(q) La palabra esterilidad se interpreta como ausencia de microorganismos contaminantes viables, determinada por las pruebas realizadas según § 610.12 de este capítulo.
(r) Por pureza se entiende la ausencia relativa de materias extrañas en el producto acabado, sean o no nocivas para el destinatario o deletéreas para el producto. La pureza incluye, entre otras cosas, la ausencia relativa de humedad residual u otras sustancias volátiles y pirogénicas.
(s) La palabra potencia se interpreta como la habilidad o capacidad específica del producto, según indiquen las pruebas de laboratorio apropiadas o los datos clínicos adecuadamente

controlados obtenidos mediante la administración del producto en la forma prevista, para efectuar un resultado determinado.
(t) Fabricante significa cualquier persona jurídica o entidad que se dedique a la fabricación de un producto sujeto a licencia en virtud de la ley; “Fabricante” también incluye a cualquier persona jurídica o entidad que sea solicitante de una licencia cuando el solicitante asuma la responsabilidad del cumplimiento de las normas aplicables al producto y al establecimiento.
(u) Fabricación significa todos los pasos en la propagación o fabricación y preparación de productos e incluye, pero no se limita al llenado, prueba, etiquetado, envasado y almacenamiento por parte del fabricante.
(v) La ubicación incluye todos los edificios, accesorios, equipos y animales utilizados, y el personal contratado por un fabricante dentro de un área particular designada por una dirección adecuada para su identificación.
(w) Establecimiento tiene el mismo significado que “instalación” en la sección 351 de la Ley de Servicios de Salud Pública e incluye todas las ubicaciones.
(x) Lote significa aquella cantidad de material uniforme identificada por el fabricante como que ha sido mezclada a fondo en un solo recipiente.
(y) Un llenado se refiere a un grupo de envases finales idénticos en todos los aspectos, que han sido llenados con el mismo producto del mismo lote a granel sin ningún cambio que afecte a la integridad del conjunto de llenado.
(z) Proceso se refiere a un paso de fabricación que se realiza en el propio producto y que puede afectar a su seguridad, pureza o potencia, en contraste con dichos pasos de fabricación que no afectan intrínsecamente a la seguridad, pureza o potencia del producto.
(aa) Agente vendedor o distribuidor significa cualquier persona que se dedique a la distribución sin restricciones, distinta de la venta al por menor, de productos sujetos a licencia.
(bb) Envase (denominado también “envase final”) es la unidad inmediata, botella, vial, ampolla, tubo u otro receptáculo que contiene el producto tal y como se distribuye para su venta, trueque o intercambio.
(cc) Envase significa la caja, receptáculo o envoltorio inmediato, incluido todo el material de etiquetado que contenga y que se encuentre sobre él, así como el contenido de uno o más contenedores adjuntos. Si no se utiliza ningún envase, tal como se define en la frase anterior, se considerará que el envase es el contenedor.
(dd) Etiqueta significa cualquier material escrito, impreso o gráfico en el contenedor o envase o cualquier material de este tipo claramente visible a través del cartón, receptáculo o envoltorio inmediato.
(ee) Por producto biológico radiactivo se entiende un producto biológico etiquetado con un radionucleido o destinado únicamente a ser etiquetado con un radionucleido.
(ff) Enmienda es la presentación de información a una solicitud de licencia pendiente o suplemento, para revisar o modificar la solicitud tal y como se presentó originalmente.
(gg) Suplemento es una solicitud para aprobar un cambio en una solicitud de licencia aprobada.
(hh) Distribuido significa que el producto biológico ha salido del control del fabricante autorizado.
(ii) Control significa tener la responsabilidad de mantener la seguridad, pureza y potencia continuas del producto y el cumplimiento de las normas aplicables al producto y al establecimiento, así como el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación actuales.
(jj) Evaluar los efectos del cambio , como se utiliza en § 601.12 de este capítulo, significa evaluar los efectos de un cambio de fabricación en la identidad, fuerza, calidad, pureza y

potencia de un producto, ya que estos factores pueden estar relacionados con la seguridad o eficacia del producto.
(kk) Especificación, tal como se utiliza en § 601.12 de este capítulo, significa la norma de calidad (es decir, pruebas, procedimientos analíticos y criterios de aceptación) proporcionada en una solicitud aprobada para confirmar la calidad de los productos, productos intermedios, materias primas, reactivos, componentes, materiales en proceso, sistemas de cierre de envases y otros materiales utilizados en la producción de un producto. A efectos de esta definición, por criterios de aceptación se entienden los límites numéricos, rangos u otros criterios para las pruebas descritas.
(ll) Carta de respuesta completa significa una comunicación escrita a un solicitante por parte de Próspera en la que normalmente se describen todas las deficiencias que la agencia ha identificado en una solicitud o suplemento de licencia biológica que deben ser abordadas satisfactoriamente antes de que pueda ser aprobada.
(mm) Reenvío significa una presentación por parte del solicitante de la licencia biológica o del solicitante del suplemento de todos los materiales necesarios para abordar plenamente todas las deficiencias identificadas en la carta de respuesta completa. Una solicitud de licencia biológica o suplemento para la que Próspera emitió una carta de respuesta completa, pero que fue retirada antes de su aprobación y posteriormente presentada de nuevo, no es una nueva presentación.

TÍTULO 21--ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS
CAPÍTULO I
SUBCAPÍTULO F - PRODUCTOS BIOLÓGICOS
PARTE 600 PRODUCTOS BIOLÓGICOS: GENERAL

Subparte B - Normas de establecimiento
Sec. 600.10 Personal.
(a) [Reservado]
(b) Personal. El personal deberá tener capacidades acordes con las funciones que se le asignen, un conocimiento profundo de las operaciones de fabricación que realice, la formación y experiencia necesarias en relación con los productos individuales y la información adecuada sobre la aplicación de las disposiciones pertinentes de este subcapítulo a sus funciones respectivas. El personal incluirá a las personas con formación profesional que sean necesarias para garantizar la ejecución competente de todos los procesos de fabricación.
(c) Restricciones al personal - (1) Deberes específicos. Las personas cuya presencia pueda afectar negativamente a la seguridad y pureza de un producto deberán ser excluidas de la sala en la que se esté fabricando un producto.
(2) Operaciones estériles. El personal que realice operaciones estériles deberá llevar ropa y dispositivos de protección limpios o esterilizados en la medida necesaria para proteger el producto de la contaminación.
(3) Virus patógenos y organismos formadores de esporas. Las personas que trabajen con virus patógenos para el hombre o con microorganismos formadores de esporas, así como las personas que se dediquen al cuidado de animales o de sus dependencias, deberán estar excluidas de las zonas en las que se fabriquen otros productos, o bien dichas personas deberán cambiarse la ropa exterior, incluido el calzado, o ponerse una cubierta protectora antes de entrar en dichas zonas.

(4) Áreas de trabajo con vacunas vivas. Las personas no podrán entrar en un área de procesamiento de vacunas vivas después de haber trabajado con otros agentes infecciosos en cualquier otro laboratorio durante la misma jornada laboral. Sólo las personas realmente implicadas en la propagación del cultivo, la producción de la vacuna y el mantenimiento de la unidad podrán entrar en las zonas de procesamiento de vacunas vivas cuando se esté trabajando activamente. Los visitantes ocasionales estarán excluidos de dichas unidades en todo momento y todas las demás personas que tengan negocios en dichas áreas sólo serán admitidas bajo supervisión. La ropa de calle, incluidos los zapatos, deberá sustituirse o cubrirse por ropa de laboratorio adecuada antes de entrar en una unidad de procesamiento de vacunas vivas. Las personas que cuiden de los animales utilizados en la fabricación de vacunas vivas estarán excluidas de otras dependencias de animales y del contacto con otros animales durante la misma jornada laboral.

Sec. 600.11 Establecimiento físico, equipamiento, animales y cuidados.
(a) Áreas de trabajo. Todas las salas y áreas de trabajo donde se fabriquen o almacenen productos deberán mantenerse ordenadas, limpias y libres de suciedad, polvo, alimañas y objetos que no sean necesarios para la fabricación. Se tomarán precauciones para evitar la obstrucción y el reflujo de los sistemas de desagüe. Se tomarán precauciones para excluir agentes infecciosos extraños de las zonas de fabricación. Las salas de trabajo estarán bien iluminadas y ventiladas. El sistema de ventilación se dispondrá de forma que se impida la diseminación de microorganismos de una zona de fabricación a otra y se eviten otras condiciones desfavorables para la seguridad del producto. Las salas de llenado y otras salas en las que se lleven a cabo operaciones abiertas y estériles deberán ser adecuadas para satisfacer las necesidades de fabricación y dichas salas deberán estar construidas y equipadas para permitir una limpieza a fondo y mantener al mínimo los contaminantes transportados por el aire. Si dichas salas se utilizan para otros fines, deberán limpiarse y prepararse antes de utilizarlas para operaciones estériles. Los frigoríficos, incubadoras y cámaras calientes se mantendrán a temperaturas dentro de los rangos aplicables y estarán libres de materiales extraños que puedan afectar a la seguridad del producto.
(b) Equipo. Los aparatos para esterilizar el equipo y el método de operación deberán ser tales que aseguren la destrucción de los microorganismos contaminantes. La eficacia del procedimiento de esterilización no será inferior a la conseguida por una temperatura alcanzada de 121,5 grados C mantenida durante 20 minutos mediante vapor saturado o por una temperatura alcanzada de 170 grados C mantenida durante 2 horas con calor seco. Los recipientes de elaboración y almacenamiento, los filtros, los aparatos de llenado y otros aparatos y equipos accesorios, incluidas las tuberías y conductos, estarán diseñados y construidos de forma que permitan una limpieza a fondo y, cuando sea posible, la inspección de su limpieza. Todas las superficies que entren en contacto con los productos deberán estar limpias y libres de sólidos superficiales, contaminantes lixiviables y otros materiales que aceleren el deterioro del producto o lo hagan menos adecuado para el uso previsto. Para los productos cuya esterilidad sea un factor, el equipo deberá ser estéril, a menos que la esterilidad del producto esté garantizada por procedimientos posteriores.
(c) Laboratorio y salas de sangrado. Las salas utilizadas para la elaboración de productos, incluidas las salas de sangrado, deberán estar eficazmente protegidas contra las moscas y mantenerse libres de moscas y parásitos. Dichas salas estarán construidas de forma que se garantice la ausencia de polvo, humo y otras sustancias nocivas y se permita una limpieza y desinfección minuciosas. Las salas de inyección y sangrado de animales, así como las salas para

animales vacunados contra la viruela, estarán desinfectadas y provistas de los servicios necesarios de agua, electricidad y otros.
(d) Cuartos de animales y establos. Las dependencias de los animales, los establos y las zonas de almacenamiento de alimentos serán de construcción apropiada, estarán protegidos contra las moscas, adecuadamente iluminados y ventilados, y se mantendrán limpios, libres de parásitos y en condiciones higiénicas. No se almacenará estiércol ni desperdicios que permitan la cría de moscas en los locales, ni se situará el establecimiento en las proximidades de almacenes de estiércol o desperdicios fuera de la propiedad capaces de engendrar la cría de moscas.
(e) Restricciones en el uso de edificios y equipos - (1) Trabajo de naturaleza diagnóstica. Los procedimientos de laboratorio de naturaleza diagnóstica clínica en los que intervengan materiales que puedan estar contaminados, no se realizarán en el espacio utilizado para la fabricación de productos, salvo que el espacio de fabricación que se utilice sólo ocasionalmente pueda utilizarse para trabajos de diagnóstico siempre que no intervengan microorganismos patógenos formadores de esporas y siempre que el espacio se limpie y desinfecte a fondo antes de reanudar la fabricación de productos.
(2) Organismos formadores de esporas para la prueba de control suplementario del procedimiento de esterilización. Los organismos formadores de esporas utilizados como control suplementario en los procedimientos de esterilización podrán introducirse en las zonas utilizadas para la fabricación de productos, únicamente para los fines de la prueba y sólo inmediatamente antes de su utilización para dichos fines: Siempre que: (i) el organismo no sea patógeno para el hombre o los animales y no produzca pirógenos o toxinas, (ii) se demuestre que el cultivo es puro, (iii) la transferencia de cultivos de prueba a medios de cultivo se limite al área de prueba de esterilidad o a las áreas designadas para trabajar con organismos formadores de esporas, (iv) cada cultivo se etiquete con el nombre del microorganismo y la declaración “Precaución: esporas microbianas. Véanse las instrucciones de almacenamiento, uso y eliminación”, y (v) el recipiente de cada cultivo esté diseñado para resistir la manipulación sin romperse.
(3) Trabajo con microorganismos formadores de esporas. (i) Los procesos de fabricación en los que se utilicen microorganismos formadores de esporas y que se lleven a cabo en un lugar de fabricación multi producto deben realizarse bajo controles adecuados para evitar la contaminación de otros productos y áreas dentro del lugar. La prevención de la contaminación por esporas puede lograrse utilizando un edificio separado dedicado a ello o utilizando la contención del proceso si la fabricación se lleva a cabo en un edificio de fabricación multi producto. Todos los movimientos de productos y personal entre el área donde se fabrican los microorganismos que forman esporas y otras áreas de fabricación deben realizarse en condiciones que impidan la introducción de esporas en otras áreas de la instalación.
(ii) Si se emplea la contención de procesos en un área de fabricación multi producto, deben existir procedimientos que demuestren la adecuada eliminación del microorganismo o microorganismos formadores de esporas del área de fabricación para la posterior fabricación de otros productos. Estos procedimientos deben prever la eliminación o descontaminación adecuada de los microorganismos formadores de esporas sobre y dentro del equipo de fabricación, las instalaciones y los elementos auxiliares de la sala, así como la retirada de la zona de fabricación de los elementos desechables o dedicados al producto. Se debe llevar a cabo una vigilancia ambiental específica de los microorganismos formadores de esporas en las zonas adyacentes durante las operaciones de fabricación y en la zona de fabricación una vez finalizada la limpieza y descontaminación.

(4) Procesamiento de vacunas vivas. El procesamiento de vacunas vivas debe realizarse bajo controles apropiados para prevenir la contaminación cruzada de otros productos y otras áreas de fabricación dentro del edificio. Los controles apropiados deben incluir, como mínimo:
(i)(A) Utilizando un área dedicada a la fabricación que se encuentre en un edificio separado, en un ala separada de un edificio o en cuartos en el extremo ciego de un pasillo y que incluya el espacio y el equipo adecuados para todos los pasos de procesamiento hasta, pero sin incluir, el llenado en envases finales; y
(B) No llevar a cabo procedimientos de prueba que impliquen potencialmente la presencia de microorganismos distintos de las cepas vacunales o el uso de líneas celulares de cultivo de tejidos que no sean cultivos primarios en el espacio utilizado para el procesamiento de vacunas vivas; o bien
(ii) Si la fabricación se lleva a cabo en un edificio o área de fabricación multi producto, utilizando controles de procedimiento y, cuando sea necesario, contención del proceso. La contención del proceso se considera necesaria a menos que los controles de procedimiento sean suficientes para evitar la contaminación cruzada de otros productos y otras áreas de fabricación dentro del edificio. La contención del proceso es un sistema diseñado para aislar mecánicamente el equipo o un área que implique la fabricación con organismos vacunales vivos. Todo movimiento de productos, equipos y personal entre distintas áreas de procesamiento de vacunas vivas y entre áreas de procesamiento de vacunas vivas y otras áreas de fabricación, hasta, pero sin incluir, el llenado en envases finales debe realizarse en condiciones que impidan la contaminación cruzada de otros productos y otras áreas de fabricación dentro del edificio, incluida la introducción de organismos de vacunas vivas en otras áreas. Además, deben existir procedimientos escritos y procesos eficaces para eliminar o descontaminar adecuadamente los organismos de vacunas vivas del área de fabricación y del equipo para la posterior fabricación de otros productos. Deben existir procedimientos escritos para verificar que se han seguido los procesos para eliminar o descontaminar los organismos vivos de las vacunas.
(5) Equipos y suministros - contaminación. El equipo y los suministros utilizados en el trabajo o expuestos de otro modo a cualquier agente patógeno o potencialmente patógeno se mantendrán separados del equipo y los suministros utilizados en la fabricación de productos en la medida necesaria para evitar la contaminación cruzada.
(f) Animales utilizados en la fabricación - (1) Cuidado de los animales utilizados en la fabricación. Los cuidadores y asistentes de los animales utilizados para la fabricación de productos serán suficientes en número y tendrán la experiencia adecuada para asegurar un cuidado adecuado. Los habitáculos y las jaulas de los animales se mantendrán en condiciones higiénicas. Los animales en producción serán inspeccionados diariamente para observar su respuesta a los procedimientos de producción. Los animales que enfermen por razones no relacionadas con la producción se aislarán de los demás animales y no se utilizarán para la producción hasta que su recuperación sea completa. Se proporcionará atención veterinaria competente según sea necesario.
(2) Cuarentena de animales - (i) General. No se utilizará ningún animal en la transformación a menos que se mantenga bajo inspección diaria competente y cuarentena preliminar durante un período de al menos 7 días antes de su utilización, o según se disponga de otro modo en este subcapítulo. Sólo se utilizarán animales sanos y libres de enfermedades transmisibles detectables. Los animales deben permanecer en perfecto estado de salud durante los periodos de cuarentena y se tendrá especial cuidado durante los periodos de cuarentena de rechazar animales

del género equino que puedan estar infectados con muermo y animales que puedan estar infectados con tuberculosis.
(ii) Cuarentena de monos. Además de observar los requisitos generales de cuarentena pertinentes, los monos utilizados como fuente de tejido en la fabricación de vacunas se mantendrán en cuarentena durante al menos 6 semanas antes de su utilización, excepto cuando se disponga lo contrario en esta parte. Sólo se utilizarán en la fabricación de vacunas los monos que hayan reaccionado negativamente a la tuberculina al inicio del período de cuarentena y de nuevo en las 2 semanas anteriores a su utilización. Se tomarán las debidas precauciones para evitar la infección cruzada de cualquier mono infectado o potencialmente infectado que se encuentre en las instalaciones. Los monos que se vayan a utilizar en la fabricación de una vacuna viva se mantendrán durante todo el período de cuarentena en jaulas cerradas por todos sus lados con materiales sólidos, excepto por la parte delantera, que estará protegida con mosquiteras, y no se alojarán más de dos monos en una jaula. No se intercambiarán los compañeros de jaula.
(3) Inmunización contra el tétanos. Los caballos y otros animales susceptibles al tétanos, que se utilicen en las fases de procesamiento de la fabricación de productos biológicos, deberán ser tratados adecuadamente para mantener la inmunidad al tétanos.
(4) Inmunización y sangrado de animales utilizados como fuente de productos. Las toxinas u otros antígenos no viables administrados en la inmunización de animales utilizados en la fabricación de productos serán estériles. Los antígenos viables, cuando así se utilicen, estarán libres de contaminantes, según se determine mediante pruebas apropiadas antes de su uso. No se aplicarán inyecciones a los caballos a menos de 15 cm de la zona de sangrado. No se sangrarán caballos con fines de fabricación mientras muestren una reacción general persistente o una reacción local cerca del lugar del sangrado. No se utilizará sangre extraída en los 5 días siguientes a la inyección de microorganismos viables a los animales. No se sangrarán animales con fines de fabricación cuando padezcan una enfermedad intercurrente. La sangre destinada a ser utilizada como fuente de un producto biológico se recogerá en recipientes limpios y estériles. Cuando el producto esté destinado a ser utilizado por inyección, dichos recipientes también deberán estar libres de pirógenos.
(5) [Reservado]
(6) Notificación de determinadas enfermedades. En caso de infección real o sospecha de infección por fiebre aftosa, muermo, tétanos, carbunco, gangrena gaseosa, anemia infecciosa equina; encefalomielitis equina, o cualquiera de las enfermedades de la viruela entre los animales destinados al uso o utilizados en la fabricación de productos, el fabricante deberá notificarlo inmediatamente al Director del Centro de Evaluación e Investigación Biológica o al Director del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (véanse las direcciones postales en § 600.2(a) o (b)).
(7) Monos utilizados previamente con fines experimentales o de ensayo. Los monos que hayan sido utilizados previamente con fines experimentales o de prueba con agentes microbiológicos vivos no podrán utilizarse como fuente de tejido renal para la fabricación de vacunas. Salvo que se disponga lo contrario en este subcapítulo, los monos que hayan sido utilizados previamente para otros fines experimentales o de prueba podrán utilizarse como fuente de tejido renal cuando vuelvan a su estado normal, siempre que se hayan cumplido todos los requisitos de cuarentena.
(8) Examen de necropsia de los monos. Cada mono utilizado en la fabricación de vacunas será examinado en la necropsia bajo la dirección de un patólogo, médico o veterinario cualificado que tenga experiencia con las enfermedades de los monos, para detectar indicios de mala salud, en particular (i) indicios de tuberculosis, (ii) presencia de lesiones similares al herpes, incluyendo

erupciones o placas en o alrededor de los labios, en la cavidad bucal o en las encías, y (iii) signos de conjuntivitis. Si hay alguno de estos signos u otras lesiones patológicas macroscópicas significativas, el tejido no se utilizará en la fabricación de vacunas.
(g) Procedimientos de llenado. Los procedimientos de llenado deberán ser tales que no afecten negativamente a la seguridad, pureza o potencia del producto.
(h) Envases y cierres. Todos los recipientes y cierres finales deberán estar hechos de un material que no acelere el deterioro del producto o lo haga menos adecuado para el uso previsto. Todos los recipientes y cierres finales deberán estar limpios y libres de sólidos superficiales, contaminantes lixiviables y otros materiales que aceleren el deterioro del producto o lo hagan menos adecuado para el uso previsto. Tras el llenado, el sellado se realizará de forma que se mantenga la integridad del producto durante el periodo de fechado. Además, los envases finales y los cierres de los productos destinados a uso inyectable deberán ser estériles y estar libres de pirógenos. Salvo que se disponga lo contrario en la normativa de este subcapítulo, los recipientes finales para productos destinados a ser utilizados mediante inyección deberán ser incoloros y suficientemente transparentes para permitir el examen visual del contenido bajo una luz normal. Tan pronto como sea posible después del llenado, los recipientes finales se etiquetarán según lo prescrito en § 610.60 y siguientes de este capítulo, excepto que los recipientes finales podrán almacenarse sin dicho etiquetado prescrito siempre que se almacenen en un recipiente sellado y etiquetado tanto por dentro como por fuera con al menos el nombre del producto, el número de lote y la identificación de llenado.

Sec. 600.12 Registros.
(a) Mantenimiento de registros. Se llevarán registros, simultáneamente con la ejecución, de cada paso en la fabricación y distribución de los productos, de tal forma que en cualquier momento los pasos sucesivos en la fabricación y distribución de cualquier lote puedan ser rastreados por un inspector. Dichos registros serán legibles e indelebles, identificarán a la persona inmediatamente responsable, incluirán las fechas de los distintos pasos y serán tan detallados como sea necesario para una clara comprensión de cada paso por parte de una persona experimentada en la fabricación de productos.
(b) Conservación de registros - (1) General. Los registros se conservarán durante el intervalo posterior a la fecha de caducidad que sea necesario para el producto individual, para permitir la devolución de cualquier informe clínico de reacciones desfavorables. El período de conservación no será inferior a cinco años después de que se hayan completado los registros de fabricación o seis meses después de la última fecha de caducidad para el producto individual, lo que represente una fecha posterior.
(2) Registros de retirada. Se mantendrán registros completos relativos a la retirada de la distribución de cualquier producto tras la notificación del Director de Próspera, a la retirada por no ajustarse a las normas prescritas en los reglamentos de este subcapítulo, por deterioro del producto o por cualquier otro factor en razón del cual la distribución del producto constituiría un peligro para la salud.
(3) Suspensión del requisito de conservación. El Director, Próspera, podrá autorizar la suspensión del requisito de conservación de los registros de una fase de fabricación específica cuando se demuestre que dichos registros ya no tienen importancia para los fines para los que fueron realizados: Siempre que se conserve un resumen de dichos registros.
(c) Registros de esterilización de equipos y suministros. Los registros relativos al modo de esterilización, la fecha, la duración, la temperatura y otras condiciones relativas a cada

esterilización del equipo y los suministros utilizados en la elaboración de los productos se efectuarán mediante dispositivos de registro automático o mediante un sistema de registro que ofrezca garantías equivalentes de la exactitud y fiabilidad del registro. Dichos registros se mantendrán de forma que permitan identificar el producto con el proceso de fabricación concreto al que se refiere la esterilización.
(d) Registros de necropsia de animales. Se llevará un registro de necropsia de cada animal del que se haya obtenido un producto biológico y que muera o sea sacrificado mientras se utilizaba.
(e) Registros en caso de responsabilidad de fabricación dividida. Si dos o más establecimientos participan en la fabricación de un producto, los registros de cada uno de ellos deberán mostrar claramente el grado de su responsabilidad. Además, cada fabricante participante deberá proporcionar al fabricante que prepare el producto en su forma final para su venta, trueque o intercambio, una copia de todos los registros relativos a las operaciones de fabricación realizadas por dicho fabricante participante en la medida en que afecten a la seguridad, pureza y potencia de los lotes del producto en cuestión, y el fabricante que prepare el producto en su forma final deberá conservar un registro completo de todas las operaciones de fabricación relativas al producto.

Sec. 600.13 Muestras de retención.
Los fabricantes conservarán durante un periodo mínimo de 6 meses después de la fecha de caducidad, a menos que se especifique un periodo de tiempo diferente en normas adicionales, una cantidad de material representativo de cada lote de cada producto, suficiente para su examen y comprobación de seguridad y potencia, excepto la sangre total, el FHA crioprecipitado, las plaquetas, los hematíes, el plasma y el plasma fuente y los productos alergénicos preparados según prescripción médica. Las muestras así retenidas se seleccionarán al azar de material de envases finales, o de envases a granel y finales, siempre que incluyan al menos un envase final como envase final, o envase equivalente de dicho envase de cada lote del producto destinado a la distribución. Dicho material de muestra se almacenará a temperaturas y en condiciones que mantengan la identidad e integridad del producto. Las muestras conservadas tal como se exige en esta sección se sumarán a las muestras de productos específicos que deban presentarse a la Próspera. El Director de Próspera podrá autorizar excepciones cuando el lote produzca relativamente pocos envases finales y cuando dichos lotes se preparen por el mismo método en gran número y en estrecha sucesión.

Sec. 600.14 Notificación de desviaciones de productos biológicos por parte de fabricantes autorizados.
(a) ¿Quién debe informar según esta sección? (1) Usted, el fabricante que posee la licencia del producto biológico y que tenía el control sobre el producto cuando se produjo la desviación, debe informar según esta sección. Si usted dispone que otra persona realice un paso de fabricación, tenencia o distribución, mientras el producto está bajo su control, ese paso se realiza bajo su control. Debe establecer, mantener y seguir un procedimiento para recibir información de esa persona sobre todas las desviaciones, quejas y efectos adversos relativos al producto afectado.
(2) Excepciones:
(i) Las personas que fabrican únicamente productos de diagnóstico in vitro que no están sujetos a licencia según la sección 351 de la Ley de Servicios de Salud Pública no informan de las desviaciones de productos biológicos para esos productos según esta sección, pero deben informar de acuerdo con la parte 803 de este capítulo;

(ii) Las personas que fabrican sangre y componentes sanguíneos, incluidos los fabricantes con licencia, los centros de transfusión sanguínea registrados sin licencia y los servicios de transfusión, no informan de las desviaciones de productos biológicos para esos productos según esta sección, pero deben informar según § 606.171 de este capítulo;
(iii) Las personas que fabriquen plasma fuente o cualquier otro componente sanguíneo y utilicen ese plasma fuente o cualquier otro componente sanguíneo en la fabricación posterior de otro producto biológico autorizado deben informar:
(A) Según § 606.171 de este capítulo, si se produce una desviación de un producto biológico durante la fabricación de ese Plasma Fuente o de cualquier otro componente sanguíneo; o
(B) En virtud de esta sección, si se produce una desviación de un producto biológico después de la fabricación de ese plasma fuente o de cualquier otro componente sanguíneo, y durante la fabricación del producto biológico autorizado.
(b) ¿Qué debo informar según esta sección? Debe notificar cualquier acontecimiento, y la información pertinente al mismo, asociado con la fabricación, para incluir las pruebas, el procesamiento, el envasado, el etiquetado o el almacenamiento, o con la tenencia o distribución, de un producto biológico autorizado, si dicho acontecimiento cumple todos los criterios siguientes:
(1) O bien:
(i) Represente una desviación de las buenas prácticas de fabricación actuales, de la normativa aplicable, de las normas aplicables o de las especificaciones establecidas que pueda afectar a la seguridad, pureza o potencia de dicho producto; o bien
(ii) Represente un acontecimiento inesperado o imprevisible que pueda afectar a la seguridad, pureza o potencia de dicho producto; y
(2) Ocurra en su centro o en otro centro contratado por usted; y
(3) Implica un producto biológico distribuido.
(c) ¿Cuándo debo informar según esta sección? Debe notificar una desviación de un producto biológico lo antes posible, pero debe hacerlo en una fecha que no exceda los 45 días naturales a partir de la fecha en que usted, su agente u otra persona que realice una fase de fabricación, tenencia o distribución bajo su control, adquiera información que sugiera razonablemente que se ha producido un hecho notificable.
(d) Cómo denunciar en virtud de esta sección: Póngase en contacto con Próspera.
(e) ¿Dónde debo informar conforme a esta sección? (1) Para productos biológicos regulados por el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER), envíe un correo electrónico a Próspera.
(f) ¿Cómo afecta este reglamento a otros reglamentos? Esta parte complementa y no reemplaza otras disposiciones de las regulaciones de este capítulo. Todas las desviaciones de productos biológicos, independientemente de que deban notificarse o no en virtud de esta sección, deben investigarse de acuerdo con las disposiciones aplicables de las partes 211 y 820 de este capítulo.

Sec. 600.15 Temperaturas durante el transporte.
Los siguientes productos se mantendrán durante el envío a las temperaturas especificadas:
(a) Productos.

Producto	Temperatura
AHF crioprecipitado	18 grados centígrados o más frío.
Vacuna viva contra el virus del sarampión y la rubéola	10 grados Celsius o más frío.
Vacuna viva contra el sarampión y la viruela	Do.
Vacuna viva contra el virus del sarampión, las paperas y la rubéola	Do.
Vacuna viva contra el virus del sarampión y las paperas	Do.
Vacuna viva contra el virus del sarampión	Do.
Vacuna antiparotiditis	Do.
Plasma fresco congelado	18 grados centígrados o más frío.
Plasma líquido	1 a 10 grados C.
Plasma	18 grados centígrados o más frío.
Plasma rico en plaquetas	Entre 1 y 10 grados Celsius si la etiqueta indica un almacenamiento entre 1 y 6 grados Celsius, o todos los métodos razonables para mantener la temperatura lo más cerca posible de un rango entre 20 y 24 grados Celsius, si la etiqueta indica un almacenamiento entre 20 y 24 grados Celsius.
Plaquetas	Entre 1 y 10 grados Celsius si la etiqueta indica un almacenamiento entre 1 y 6 grados Celsius, o todos los métodos razonables para mantener la temperatura lo más cerca posible de un rango entre 20 y 24 grados Celsius, si la etiqueta indica un almacenamiento entre 20 y 24 grados Celsius.
Vacuna poliovírica viva oral trivalente	0 ºC o más frío.
Poliovirus Vacuna Viva Oral Tipo I	Do.
Vacuna Poliovirus Viva Oral Tipo II	Do.
Poliovirus Vacuna Viva Oral Tipo III	Do.
Glóbulos rojos (producto líquido)	Entre 1 y 10 grados C.

Glóbulos rojos congelados	65 grados centígrados o más frío.
Vacuna viva contra la rubéola y las paperas	10 grados Celsius o menos.
Vacuna viva contra el virus de la rubéola	Do.
Vacuna contra la viruela (producto líquido)	0 ºC o más frío.
Fuente Plasma	5 grados centígrados o más frío.
Fuente Plasma Líquido	10 grados Celsius o menos.
Sangre total	La sangre transportada desde el centro de recogida hasta el centro de tratamiento se transportará en un entorno capaz de enfriar continuamente la sangre a una temperatura comprendida entre 1 y 10 grados Celsius, o a una temperatura lo más cercana posible a 20-24 grados Celsius durante un periodo no superior a 6 horas. La sangre transportada desde el centro de almacenamiento se colocará en un entorno adecuado para mantener un intervalo de temperatura entre 1 y 10 grados Celsius durante el transporte.
Vacuna contra la fiebre amarilla	0 ºC o más frío.

(b) Exenciones. Las exenciones o modificaciones sólo se harán previa aprobación por escrito, en forma de suplemento a la solicitud de licencia biológica, aprobada por el Director, Próspera.

TÍTULO 21 SUBCAPÍTULO F - PRODUCTOS BIOLÓGICOS
PARTE 600 PRODUCTOS BIOLÓGICOS: GENERAL

Subparte C - Inspección de establecimientos
Sec. 600.20 Inspectores.
Las inspecciones serán realizadas por un funcionario de Próspera con conocimientos especiales de los métodos utilizados en la fabricación y el control de los productos y designado a tal efecto.

Sec. 600.21 Momento de la inspección.
La inspección de un establecimiento para el que está pendiente una solicitud de licencia biológica no tiene que hacerse hasta que el establecimiento esté en funcionamiento y esté fabricando el producto completo para el que se desea una licencia biológica.

PARTE 600 PRODUCTOS BIOLÓGICOS: GENERAL

Subparte D - Notificación de experiencias adversas
Sec. 600.80 Notificación posterior a la comercialización de experiencias adversas.
(a) Definiciones. Las siguientes definiciones de términos se aplican a esta sección:

Experiencia adversa. Cualquier acontecimiento adverso asociado al uso de un producto biológico en seres humanos, se considere o no relacionado con el producto, incluidos los siguientes: Un acontecimiento adverso que se produzca en el curso del uso de un producto biológico en la práctica profesional; un acontecimiento adverso que se produzca por sobredosis del producto, ya sea accidental o intencionada; un acontecimiento adverso que se produzca por abuso del producto; un acontecimiento adverso que se produzca por retirada del producto; y cualquier fallo de la acción farmacológica esperada.
Componente sanguíneo. Tal y como se define en § 606.3(c) de este capítulo.
Discapacidad. Una alteración sustancial de la capacidad de una persona para llevar a cabo las funciones normales de la vida.
Informe de seguridad de caso individual (ICSR). Descripción de una experiencia adversa relacionada con un paciente o sujeto individual.
Anexos del ICSR. Documentos relacionados con la experiencia adversa descrita en un ICSR, como historiales médicos, resúmenes de altas hospitalarias u otra documentación.
Experiencia adversa potencialmente mortal. Cualquier experiencia adversa que sitúe al paciente, en opinión del informador inicial, en riesgo inmediato de muerte por la experiencia adversa tal y como se produjo, es decir, no incluye una experiencia adversa que, de haberse producido de forma más grave, podría haber causado la muerte.
Experiencia adversa grave. Cualquier experiencia adversa que se produzca a cualquier dosis y que dé lugar a cualquiera de los siguientes resultados: Muerte, una experiencia adversa potencialmente mortal, hospitalización o prolongación de una hospitalización existente, una discapacidad/incapacidad persistente o significativa, o una anomalía congénita/defecto de nacimiento. Los acontecimientos médicos importantes que no provoquen la muerte, no pongan en peligro la vida o no requieran hospitalización pueden considerarse una experiencia adversa grave cuando, basándose en un juicio médico apropiado, puedan poner en peligro al paciente o al sujeto y puedan requerir una intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados enumerados en esta definición. Ejemplos de tales acontecimientos médicos son el broncoespasmo alérgico que requiere tratamiento intensivo en urgencias o en casa, las discrasias sanguíneas o convulsiones que no requieren hospitalización, o el desarrollo de drogodependencia o abuso de drogas.
Experiencia adversa inesperada. Cualquier experiencia adversa que no figure en el etiquetado actual del producto biológico. Esto incluye acontecimientos que pueden estar sintomática y fisiopatológicamente relacionados con un acontecimiento enumerado en el etiquetado, pero que difieren de éste por su mayor gravedad o especificidad. Por ejemplo, según esta definición, la necrosis hepática sería inesperada (en virtud de una mayor gravedad) si el etiquetado sólo hiciera referencia a la elevación de las enzimas hepáticas o a la hepatitis. Del mismo modo, el tromboembolismo cerebral y la vasculitis cerebral serían inesperados (en virtud de una mayor especificidad) si el etiquetado sólo enumerara los accidentes vasculares cerebrales. “Inesperado”, tal y como se utiliza en esta definición, se refiere a una experiencia adversa que no se ha observado previamente (es decir, que no se ha incluido en el etiquetado) y no desde la perspectiva de que dicha experiencia no se prevea a partir de las propiedades farmacológicas del producto farmacéutico.
(b) Revisión de experiencias adversas. Cualquier persona que disponga de una licencia de productos biológicos conforme al § 601.20 de este capítulo deberá revisar con prontitud toda la información sobre experiencias adversas relativa a su producto obtenida o recibida por el solicitante de cualquier fuente, extranjera o nacional, incluida la información derivada de la

experiencia de comercialización, las investigaciones clínicas posteriores a la comercialización, los estudios epidemiológicos/de vigilancia posteriores a la comercialización, los informes de la literatura científica y los artículos científicos no publicados. Los solicitantes no están obligados a volver a presentar a Próspera los informes sobre experiencias adversas con el producto que Próspera les haya remitido; no obstante, los solicitantes deberán presentar a Próspera toda la información de seguimiento sobre dichos informes. Toda persona sujeta a los requisitos de presentación de informes en virtud del párrafo (c) de esta sección también debe desarrollar procedimientos escritos para la vigilancia, recepción, evaluación y notificación de experiencias adversas posteriores a la comercialización a la FDA.

(c) Requisitos de presentación de informes. El solicitante debe presentar a la FDA informes de Alerta de 15 días posteriores a la comercialización e informes periódicos de seguridad relativos a su producto biológico, tal como se describe en esta sección. Estos informes deben presentarse a la Agencia en formato electrónico, tal como se describe en el párrafo (h)(1) de esta sección, salvo lo dispuesto en el párrafo (h)(2) de esta sección.

(1)(i) "Informes de alerta" de 15 días posteriores a la comercialización. El solicitante debe informar de cada experiencia adversa que sea tanto grave como inesperada, ya sea extranjera o nacional, tan pronto como sea posible pero no más tarde de 15 días naturales desde la recepción inicial de la información por parte del solicitante.

(ii) "Informes de alerta" de 15 días posteriores a la comercialización - seguimiento. El solicitante debe investigar con prontitud todas las experiencias adversas que sean objeto de estos informes de alerta de 15 días posteriores a la comercialización y debe presentar informes de seguimiento en un plazo de 15 días naturales a partir de la recepción de nueva información o según lo solicite la FDA. Si no se puede obtener información adicional, se deben mantener registros de los pasos infructuosos dados para buscar información adicional.

(iii) Presentación de informes. Los requisitos de los párrafos (c)(1)(i) y (c)(1)(ii) de esta sección, relativos a la presentación de informes de Alerta de 15 días posteriores a la comercialización, también se aplican a cualquier persona cuyo nombre aparezca en la etiqueta de un producto biológico autorizado como fabricante, envasador, distribuidor, fabricante compartido, fabricante conjunto o cualquier otro participante implicado en la fabricación dividida. Para evitar la duplicación innecesaria en la presentación a la FDA de los informes requeridos por los párrafos (c)(1)(i) y (c)(1)(ii) de esta sección, las obligaciones de las personas que no sean el solicitante del producto biológico final podrán cumplirse mediante la presentación de todos los informes de experiencias adversas graves al solicitante del producto final. Si una persona opta por presentar los informes de experiencias adversas al solicitante en lugar de a Próspera, la persona deberá presentar, por cualquier medio apropiado, cada informe al solicitante en un plazo de 5 días naturales a partir de la recepción inicial de la información por parte de la persona, y el solicitante deberá entonces cumplir con los requisitos de esta sección. En esta circunstancia, la persona que opte por presentar los informes al solicitante del producto final deberá mantener un registro de esta acción que deberá incluir:

(A) Una copia de todos los informes de experiencias adversas con productos biológicos presentados al solicitante del producto final;

(B) La fecha en que la persona recibió el informe;

(C) La fecha en que se presentó el informe al solicitante del producto final.

(D) El nombre y la dirección del solicitante del producto final.

(2) Informes periódicos de experiencias adversas. (i) El solicitante debe informar de cada experiencia adversa no comunicada según el párrafo (c)(1)(i) de esta sección a intervalos

trimestrales, durante 3 años a partir de la fecha de emisión de la licencia biológica, y después a intervalos anuales. El solicitante deberá presentar cada informe trimestral dentro de los 30 días siguientes al cierre del trimestre (el primer trimestre que comienza en la fecha de emisión de la licencia biológica) y cada informe anual dentro de los 60 días siguientes a la fecha de aniversario de la emisión de la licencia biológica. Previa notificación por escrito, Próspera podrá prorrogar o restablecer el requisito de que un solicitante presente informes trimestrales, o exigir que el solicitante presente informes en virtud de esta sección en momentos distintos de los indicados. La información de seguimiento de las experiencias adversas presentadas en un informe periódico podrá presentarse en el siguiente informe periódico.
(ii) Cada informe periódico debe contener:
(A) Información descriptiva. (1) Un resumen narrativo y un análisis de la información contenida en el informe;
(2) Un análisis de los informes de Alerta de 15 días presentados durante el intervalo de notificación (todos los informes de Alerta de 15 días deberán estar debidamente referenciados por el código de identificación del paciente del solicitante en el caso de los informes sobre productos biológicos no vacunales o por el número único de identificación del caso en el caso de los informes sobre vacunas, el término o términos de la reacción adversa y la fecha de envío a Próspera);
(3) Un historial de las medidas adoptadas desde el último informe debido a experiencias adversas (por ejemplo, cambios en el etiquetado o estudios iniciados);
(4) Un índice consistente en un listado por líneas del código de identificación del paciente del solicitante para los informes sobre productos biológicos no vacunales o por el número único de identificación del caso para los informes sobre vacunas y término(s) de reacción adversa para los ICSR presentados conforme al párrafo (c)(2)(ii)(B) de esta sección; y
(B) ICSR para experiencias adversas graves, esperadas y, no graves. Un ICSR para cada experiencia adversa no notificada conforme al párrafo (c)(1)(i) de esta sección (todas las experiencias adversas graves, esperadas y no graves). Todos estos ICSR deberán presentarse a Próspera (individualmente o en uno o más lotes) dentro del plazo especificado en el párrafo (c)(2)(i) de esta sección. Los ICSR sólo deben presentarse a Próspera una vez.
(iii) Los informes periódicos, excepto la información relativa a los informes de Alerta de 15 días, no se aplican a la información sobre experiencias adversas obtenida de estudios posteriores a la comercialización (realizados o no en el marco de una solicitud de nuevo medicamento en investigación), de informes en la literatura científica y de experiencias de comercialización en el extranjero.
(d) Literatura científica. Un informe de Alerta de 15 días basado en información de la literatura científica debe ir acompañado de una copia del artículo publicado. Los requisitos de notificación de Alerta de 15 días del párrafo (c)(1)(i) de esta sección (es decir, experiencias adversas graves e inesperadas) sólo se aplican a los informes que se encuentran en revistas científicas y médicas, ya sea como informes de casos o como resultado de un ensayo clínico formal.
(e) Estudios posteriores a la comercialización. Los solicitantes no están obligados a presentar un informe de Alerta de 15 días según el párrafo (c) de esta sección para una experiencia adversa obtenida de un estudio clínico posterior a la comercialización (realizado o no bajo una solicitud de nuevo medicamento en investigación biológica) a menos que el solicitante concluya que existe una posibilidad razonable de que el producto haya causado la experiencia adversa.
(f) Información comunicada en los ICSR para productos biológicos no vacunales. Los ICSR para productos biológicos no vacunales incluyen la siguiente información:

(1) Información al paciente.
(i) Código de identificación del paciente;
(ii) Edad del paciente en el momento de la experiencia adversa, o fecha de nacimiento;
(iii) Género del paciente; y
(iv) Peso del paciente.
(2) Experiencia adversa.
(i) Resultado atribuido a la experiencia adversa;
(ii) Fecha de la experiencia adversa;
(iii) Fecha del informe;
(iv) Descripción de la experiencia adversa (incluyendo un relato médico conciso);
(v) Término(s) de experiencia adversa;
(vi) Descripción de las pruebas pertinentes, incluidas las fechas y los datos de laboratorio; y
(vii) Otros antecedentes relevantes del paciente, incluidas afecciones médicas preexistentes.
(3) Producto(s) médico(s) sospechoso(s).
(i) Nombre;
(ii) Dosis, frecuencia y vía de administración utilizada;
(iii) Fechas de la terapia;
(iv) Diagnóstico para su uso (indicación);
(v) Si el producto es un producto combinado tal y como se define en § 3.2(e) de este capítulo;
(vi) Si se trata de un producto con o sin receta;
(vii) Si la experiencia adversa remitió tras suspender el uso del producto o reducir la dosis;
(viii) Si la experiencia adversa reapareció tras la reintroducción del producto;
(ix) Número de lote;
(x) Fecha de caducidad;
(xi) Número del Código Nacional de Medicamentos (NDC), u otro identificador único; y
(xii) Fechas de productos médicos y terapias concomitantes.
(4) Información inicial del reportero.
(i) Nombre, dirección y número de teléfono;
(ii) Si el informador inicial es un profesional sanitario; y
(iii) Ocupación, si es un profesional sanitario.
(5) Información del solicitante.
(i) Nombre del solicitante y dirección de la oficina de contacto;
(ii) Número de teléfono;
(iii) Fuente del informe, como espontánea, bibliográfica o estudio;
(iv) Fecha en que el solicitante recibió el informe;
(v) Número y tipo de solicitud;
(vi) Si el ICSR es un “informe de alerta” de 15 días;
(vii) Si el ICSR es un informe inicial o de seguimiento; y
(viii) Número único de identificación del caso, que debe ser el mismo en el informe inicial y en cualquier informe(s) de seguimiento posterior(es).
(g) Información comunicada en los ICSR para productos vacunales. Los ICSR para productos vacunales incluyen la siguiente información:
(1) Información al paciente.
(i) Nombre del paciente, dirección, número de teléfono;
(ii) Edad del paciente en el momento de la vacunación, o fecha de nacimiento;
(iii) Género del paciente; y

(iv) Peso al nacer de los niños menores de 5 años.
(2) Experiencia adversa.
(i) Resultado atribuido a la experiencia adversa;
(ii) Fecha y hora de la experiencia adversa;
(iii) Fecha del informe;
(iv) Descripción de la experiencia adversa (incluyendo un relato médico conciso);
(v) Término(s) de experiencia adversa;
(vi) Enfermedad en el momento de la vacunación;
(vii) Descripción de las pruebas pertinentes, incluidas las fechas y los datos de laboratorio; y
(viii) Otros antecedentes relevantes del paciente, incluidas las afecciones médicas preexistentes.
(3) Producto(s) médico(s) sospechoso(s), incluidas las vacunas administradas en la misma fecha.
(i) Nombre;
(ii) Dosis, frecuencia y vía o lugar de administración utilizados;
(iii) Número de dosis de vacunas anteriores;
(iv) Fecha(s) y hora(s) de vacunación;
(v) Diagnóstico para su uso (indicación);
(vi) Si el producto es un producto combinado (tal y como se define en § 3.2(e) de este capítulo);
(vii) Si la experiencia adversa remitió tras suspender el uso del producto o reducir la dosis;
(viii) Si la experiencia adversa reapareció tras la reintroducción del producto;
(ix) Número de lote;
(x) Fecha de caducidad;
(xi) Número del Código Nacional de Medicamentos (NDC), u otro identificador único; y
(xii) Fechas de productos médicos y terapias concomitantes.
(4) Vacuna(s) administrada(s) en las 4 semanas anteriores a la fecha de vacunación.
(i) Nombre de la vacuna;
(ii) Fabricante;
(iii) Número de lote;
(iv) Vía o lugar de administración;
(v) Fecha en que se dio; y
(vi) Número de dosis anteriores.
(5) Información inicial del reportero.
(i) Nombre, dirección y número de teléfono;
(ii) Si el informador inicial es un profesional sanitario; y
(iii) Ocupación, si es un profesional sanitario.
(6) Instalación y personal donde se administró la vacuna.
(i) Nombre de la persona que administró la vacuna;
(ii) Nombre del médico responsable del centro donde se administró la vacuna; y
(iii) Nombre, dirección (incluyendo ciudad, condado y estado) y número de teléfono del centro donde se administró la vacuna.
(7) Información del solicitante.
(i) Nombre del solicitante y dirección de la oficina de contacto;
(ii) Número de teléfono;
(iii) Fuente del informe, como espontánea, bibliográfica o estudio;
(iv) Fecha de recepción por el solicitante;
(v) Número y tipo de solicitud;
(vi) Si el ICSR es un “informe de alerta” de 15 días;

(vii) Si el ICSR es un informe inicial o de seguimiento; y
(viii) Número único de identificación del caso, que debe ser el mismo en el informe inicial y en cualquier informe o informes de seguimiento posteriores.
(h) Formato electrónico para las presentaciones. (1) Las presentaciones de informes de seguridad, incluidos los ICSR, los anexos de los ICSR y la información descriptiva de los informes periódicos deben estar en un formato electrónico que Próspera pueda procesar, revisar y archivar. Próspera emitirá orientaciones sobre cómo realizar la presentación electrónica (por ejemplo, método de transmisión, soportes, formatos de archivo, preparación y organización de los archivos).
(2) Las personas sujetas a los requisitos del párrafo (c) de esta sección podrán solicitar, por escrito, una exención temporal de los requisitos del párrafo (h)(1) de esta sección. Estas exenciones se concederán de forma limitada por causa justificada. Próspera emitirá una guía para solicitar una exención de los requisitos del párrafo (h)(1) de esta sección. Las solicitudes de exención deberán presentarse de acuerdo con § 600.90.
(i) Informes múltiples. Un solicitante no debe incluir en los informes bajo esta sección ninguna experiencia adversa que haya ocurrido en ensayos clínicos si fueron presentados previamente como parte de la solicitud de licencia biológica. Si un informe se refiere a más de un producto biológico comercializado por un solicitante, éste deberá presentar el informe junto con la solicitud de licencia biológica para el producto que figure en primer lugar en el informe.
(j) Privacidad del paciente. Para los productos biológicos no vacunales, un solicitante no debe incluir en los informes bajo esta sección los nombres y direcciones de los pacientes individuales; en su lugar, el solicitante debe asignar un código único para la identificación del paciente. El solicitante debe incluir el nombre del informador del que se recibió la información como parte de la información inicial del informador, incluso cuando el informador sea el paciente. Los nombres de los pacientes, los profesionales sanitarios, los hospitales y los identificadores geográficos de los informes sobre experiencias adversas no son divulgables al público según la normativa de información pública de la FDA en la parte 20 de este capítulo. Para los informes de experiencias adversas con vacunas, estos datos pasarán a formar parte del Sistema 09-20-0136 de la Ley de Privacidad de los CDC, “Estudios Epidemiológicos y Vigilancia de Problemas de Enfermedades”. La información que identifica a la persona que recibió la vacuna o al representante legal de esa persona no se pondrá a disposición del público, pero puede estar disponible para el vacunado o su representante legal.
(k) Mantenimiento de registros. El solicitante deberá mantener durante un período de 10 años registros de todas las experiencias adversas de las que tenga conocimiento, incluidos los datos brutos y cualquier correspondencia relacionada con las experiencias adversas.
(l) Revocación de la licencia de productos biológicos. Si un solicitante no establece y mantiene los registros y realiza los informes requeridos por esta sección con respecto a un producto biológico autorizado, la FDA puede revocar la licencia biológica para dicho producto de acuerdo con los procedimientos de § 601.5 de este capítulo.
(m) Exenciones. Los fabricantes de los siguientes productos enumerados no están obligados a presentar informes sobre experiencias adversas en virtud de esta sección:
(1) Sangre total o componentes de sangre total.
(2) Productos de diagnóstico in vitro, incluidos los sistemas de ensayo para la detección de anticuerpos o antígenos de retrovirus. Estos productos están sujetos a los requisitos de información para dispositivos.

(n) Descargo de responsabilidad. Un informe o información presentado por un solicitante conforme a esta sección (y cualquier divulgación por parte de Próspera de dicho informe o información) no refleja necesariamente una conclusión por parte del solicitante o de Próspera de que el informe o información constituye una admisión de que el producto biológico causó o contribuyó a un efecto adverso. Un solicitante no necesita admitir, y puede negar, que el informe o la información presentados conforme a esta sección constituyan una admisión de que el producto biológico causó o contribuyó a un efecto adverso. A efectos de esta disposición, este párrafo también incluye a cualquier persona que presente un informe en virtud del párrafo (c)(1)(iii) de esta sección.

600,81 Informes de distribución.
(a) Requisitos de información. El solicitante debe presentar a Próspera, información sobre la cantidad del producto distribuido bajo la licencia biológica, incluyendo la cantidad distribuida a los distribuidores. El intervalo entre los informes de distribución debe ser de 6 meses. Previa notificación por escrito, Próspera podrá exigir que el solicitante presente informes de distribución en virtud de esta sección en momentos distintos a cada 6 meses. El informe de distribución debe consistir en el número de lote a granel (a partir del cual se llenó el envase final), los números de lote de llenado para el número total de unidades de dosificación de cada concentración o potencia distribuida (por ejemplo, cincuenta mil por viales de 10 mililitros), el número de lote de la etiqueta (si es diferente del número de lote de llenado), la fecha de caducidad de la etiqueta, el número de dosis en el lote de llenado/etiqueta, la fecha de liberación del lote de llenado/etiqueta para su distribución en ese momento. Si se devuelve una cantidad significativa de un lote de llenado/etiquetado, incluya esta información. No se requiere la divulgación de datos financieros o de precios. Según sea necesario, Próspera podrá requerir la presentación de información más detallada sobre la distribución del producto. Previa notificación por escrito, Próspera podrá exigir que el solicitante presente los informes previstos en esta sección en momentos distintos a los indicados. La petición por parte de un solicitante de presentar informes en horarios distintos a los indicados deberá realizarse como una solicitud de dispensa conforme a § 600.90.
(b)(1) Formato electrónico. Salvo lo dispuesto en el párrafo (b)(2) de esta sección, los informes de distribución exigidos en el párrafo (a) de esta sección deberán presentarse a Próspera en un formato electrónico que ésta pueda procesar, revisar y archivar.
(2) Exenciones. Un solicitante puede pedir, por escrito, una exención temporal de los requisitos del párrafo (b)(1) de esta sección. Estas exenciones se concederán de forma limitada por causa justificada. Próspera emitirá una guía para solicitar una exención de los requisitos del párrafo (b)(1) de esta sección. Las solicitudes de exención deberán presentarse de acuerdo con § 600.90.

ANEXO E

Adaptaciones a la FDA de EE.UU.

PARTE 1271 - CÉLULAS, TEJIDOS Y PRODUCTOS A BASE DE CÉLULAS Y TEJIDOS HUMANOS

**Se utilizan las directrices establecidas en la norma 21 CFR 1271 de la FDA de EE.UU. para garantizar la calidad cGMP y tGMP en el procesamiento, proporcionando así HCTP seguros para uso humano.*

Nota: Este reglamento no hace ninguna distinción terapéutica notable entre los HCTP clasificados por la FDA estadounidense como "351" frente a "361". El Anexo E contiene lenguaje relativo tanto a las designaciones 361 & 351. Para facilitar el seguimiento de las directrices GMP recomendadas, el lenguaje 351 & 361 se mantiene; las restricciones terapéuticas impuestas por la FDA no son aplicables.

Autoridad: Prospera ZEDE

42 U.S.C. 216, 243, 263a, 264, 271.

Fuente: 66 FR 5466, 19 de enero de 2001, salvo que se indique lo contrario.

Subparte A - Disposiciones generales

§ 1271.1 ¿Cuál es la finalidad y el ámbito de aplicación de esta parte?

(a) Finalidad. *El* propósito de esta parte, junto con §§ 207.9(a)(5), 210.1(c), 210.2, 807.20(d) y 820.1(a) de este capítulo, es crear un sistema electrónico de registro y listado para los establecimientos que fabrican células, tejidos y productos celulares y tisulares humanos (HCT/P's) y establecer la elegibilidad de los donantes, las buenas prácticas tisulares actuales y otros procedimientos para prevenir la introducción, transmisión y propagación de enfermedades transmisibles por HCT/P's.

(b) *Ámbito de aplicación*.

(1) Si usted es un establecimiento que fabrica HCT/P que están regulados únicamente bajo la autoridad de la sección 361 de la Ley de Servicios de Salud Pública (la Ley PHS), esta parte requiere que registre y liste sus HCT/P en el Centro de Evaluación e Investigación Biológica de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y que cumpla con los demás requisitos contenidos en esta parte, independientemente de que el HCT/P entre o no en el comercio interestatal. Aquellos HCT/P que están regulados únicamente bajo la autoridad de la sección 361 de la Ley PHS se describen en § 1271.10.

(2) Si usted es un establecimiento que fabrica HCT/P que están regulados como medicamentos, dispositivos y/o productos biológicos según la sección 351 de la Ley PHS y/o la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, los §§ 207.9(a)(5) y 807.20(d) de este capítulo le exigen que registre y enumere sus HCT/P siguiendo los procedimientos de la parte 207 (si se trata de un medicamento y/o producto biológico) de este capítulo o de la parte 807 (si se trata de un dispositivo) de este capítulo. Las secciones 210.1(c), 210.2, 211.1(b) y 820.1(a) de este capítulo le exigen que cumpla los procedimientos de elegibilidad de donantes de la subparte C de esta parte y los procedimientos de buenas prácticas tisulares actuales de la subparte D de esta parte, además de todas las demás normativas aplicables.

[66 FR 5466, 19 de enero de 2001, modificado en 69 FR 29829, 25 de mayo de 2004; 81 FR 60223, 31 de agosto de 2016].

§ 1271.3 ¿Cómo define la FDA los términos importantes en esta parte?

Las siguientes definiciones se aplican únicamente a esta parte:
(a) *Uso autólogo*: la implantación, el trasplante, la infusión o la transferencia de células o tejidos humanos de vuelta al individuo del que se recuperaron las células o los tejidos.
(b) *Establecimiento* significa un lugar de negocios bajo una dirección, en una ubicación física general, que se dedica a la fabricación de células humanas, tejidos y productos basados en células y tejidos. "Establecimiento" incluye:
(1) Cualquier individuo, sociedad, corporación, asociación u otra entidad legal dedicada a la fabricación de células humanas, tejidos y productos basados en células y tejidos; y
(2) Instalaciones que se dedican a servicios de fabricación por contrato para un fabricante de células humanas, tejidos y productos a base de células y tejidos.
(c) *Uso homólogo* significa la reparación, reconstrucción, sustitución o suplementación de las células o tejidos de un receptor con un HCT/P que realice la misma función o funciones básicas en el receptor que en el donante.
(d) *Células, tejidos o productos celulares o tisulares humanos (HCT/P)*: artículos que contienen o están compuestos por células o tejidos humanos destinados a ser implantados, trasplantados, infundidos o transferidos a un receptor humano. Algunos ejemplos de HCT/P son, entre otros, hueso, ligamento, piel, duramadre, válvula cardiaca, córnea, células madre/progenitoras hematopoyéticas derivadas de sangre periférica y de cordón umbilical, condrocitos autólogos manipulados, células epiteliales sobre una matriz sintética y semen u otros tejidos reproductivos. Los siguientes artículos no se consideran HCT/P:
(1) Órganos humanos vascularizados para trasplante;
(2) Sangre total o componentes sanguíneos o productos derivados de la sangre sujetos a listado bajo las partes 607 y 207 de este capítulo, respectivamente;
(3) Productos humanos secretados o extraídos, como leche, colágeno y factores celulares; excepto que el semen se considera un HCT/P;
(4) Médula ósea mínimamente manipulada para uso homólogo y no combinada con otro artículo (excepto agua, cristaloides o un agente esterilizante, conservante o de almacenamiento, si la adición del agente no plantea nuevos problemas de seguridad clínica con respecto a la médula ósea);
(5) Productos auxiliares utilizados en la fabricación de HCT/P;
(6) Células, tejidos y órganos derivados de animales que no sean humanos; y
(7) Productos de diagnóstico in vitro, tal como se definen en § 809.3(a) de este capítulo.
(8) Los vasos sanguíneos recuperados con un órgano, tal y como se define en 42 CFR 121.2, que están destinados a ser utilizados en el trasplante de órganos y etiquetados como "Sólo para uso en trasplante de órganos".
(e) *Fabricación significa,* pero no se limita a, cualquiera o todos los pasos en la recuperación, procesamiento, almacenamiento, etiquetado, empaquetado o distribución de cualquier célula o tejido humano, y el cribado o las pruebas del donante de células o tejidos.
(f) Medios de *manipulación mínimos:*
(1) Para el tejido estructural, el procesamiento que no altere las características originales relevantes del tejido relativas a la utilidad del tejido para la reconstrucción, reparación o sustitución; y
(2) Para las células o los tejidos no estructurales, el procesamiento que no altere las características biológicas relevantes de las células o los tejidos.
(g) *Transferencia* significa la colocación de células o tejidos reproductivos humanos en un receptor humano.

(h) La *leyenda de peligro biológico* aparece en la etiqueta de la siguiente manera y se utiliza para marcar los HCT/P que presentan un riesgo de enfermedad transmisible relevante conocido o sospechado.



(i) *Componente sanguíneo*: producto que contiene una parte de sangre humana separada por medios físicos o mecánicos.
(j) Medios *coloides:*
(1) Una solución de proteínas o polisacáridos, como albúmina, dextrano o hetastarch, que puede utilizarse para aumentar o mantener la presión osmótica (oncótica) en el compartimento intravascular; o bien
(2) Componentes sanguíneos como el plasma y las plaquetas.
(k) *Cristaloide* significa una solución isotónica de sal y/o glucosa utilizada para la reposición de electrolitos o para aumentar el volumen intravascular, como la solución salina, la solución de lactato de Ringer o la dextrosa al 5 por ciento en agua.
(l) *Donante reproductivo dirigido* significa un donante de células o tejidos reproductivos (incluidos semen, ovocitos y embriones a los que el donante contribuyó con espermatozoides u ovocitos) a un receptor específico, y que conoce y es conocido por el receptor antes de la donación. El término donante reproductivo dirigido no incluye a una pareja sexualmente íntima según § 1271.90.
(m) *Donante*: persona, viva o fallecida, que es la fuente de células o tejidos para un HCT/P.
(n) *Entrevista sobre el historial médico del donante:* un diálogo documentado sobre el historial médico del donante y el comportamiento social relevante, incluidas las actividades, comportamientos y descripciones que se considera que aumentan el riesgo de enfermedad transmisible relevante del donante:
(1) Con el donante, si éste vive y puede participar en la entrevista, o bien
(2) En caso contrario, con una o varias personas capaces de proporcionar la información buscada en la entrevista (por ejemplo, el pariente más cercano del donante, el familiar más próximo disponible, un miembro del hogar del donante, una persona con relación de afinidad y/o el médico tratante principal).

(o) Por *evaluación física de un donante cadavérico* se entiende una autopsia limitada o un examen físico ante mortem o post mortem reciente del donante para evaluar la presencia de signos de una enfermedad transmisible pertinente y de signos que sugieran cualquier factor de riesgo de una enfermedad transmisible pertinente.
(p) *Dilución plasmática*: disminución de la concentración de las proteínas plasmáticas del donante y de los antígenos o anticuerpos circulantes como consecuencia de la transfusión de sangre o de componentes sanguíneos y/o de la infusión de fluidos.
(q) *Cuarentena*: el almacenamiento o la identificación de un HCT/P, para evitar su liberación indebida, en un área físicamente separada y claramente identificada para tal uso, o mediante el uso de otros procedimientos, como la designación automatizada.
(r) *Agente o enfermedad transmisible pertinente* significa:
(1)
(i) Para todas las células y tejidos humanos, una enfermedad transmisible o un agente patógeno de los enumerados a continuación:
(A) Virus de la inmunodeficiencia humana, tipos 1 y 2;
(B) Virus de la hepatitis B;
(C) Virus de la hepatitis C;
(D) Encefalopatía espongiforme transmisible humana, incluida la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; y
(E) *Treponema pallidum*.
(ii) En el caso de células y tejidos viables ricos en leucocitos, un agente patógeno asociado a células o una enfermedad de las enumeradas a continuación:
(A) Virus linfotrópico T humano, tipo I; y
(B) Virus linfotrópico T humano, tipo II.
(iii) Para las células o tejidos reproductores, un agente patógeno o una enfermedad del tracto genitourinario enumerados a continuación:
(A) *Chlamydia trachomatis*; y
(B) *Neisseria gonorrhea*.
(2) Un agente patógeno o enfermedad que no figure en el párrafo (r)(1) de esta sección:
(i) Para los que pueda existir un riesgo de transmisión por un HCT/P, ya sea al receptor del HCT/P o a aquellas personas que puedan manipularlo o entrar en contacto con él de otro modo, como el personal médico, debido al agente patógeno o la enfermedad:
(A) Es potencialmente transmisible por un HCT/P y
(B) Se aplica cualquiera de las siguientes condiciones:
(*1*) El agente patógeno o la enfermedad tiene una incidencia y/o prevalencias suficientes para afectar a la población potencial de donantes, o bien
(*2*) El agente patógeno o la enfermedad pueden haber sido liberados accidental o intencionadamente de forma que puedan poner en riesgo de infección a los donantes potenciales;
(ii) Que pueda ser mortal o poner en peligro la vida, que pueda provocar el deterioro permanente de una función corporal o daños permanentes en una estructura corporal, o que pueda requerir una intervención médica o quirúrgica para evitar el deterioro permanente de una función corporal o daños permanentes en una estructura corporal; y
(iii) Para los que se hayan desarrollado medidas de cribado apropiadas y/o la FDA haya autorizado, aprobado o habilitado para tal uso una prueba de cribado apropiada para las muestras de los donantes y esté disponible.

(s) Por *historial médico pertinente* se entiende una colección de documentos que incluya una entrevista actual del historial médico del donante; un informe actual de la evaluación física de un donante cadavérico o el examen físico de un donante vivo; y, si está disponible, lo siguiente:
(1) Los resultados de las pruebas de laboratorio (que no sean los resultados de las pruebas para agentes patógenos transmisibles pertinentes exigidos en virtud de esta subparte);
(2) Historial médico;
(3) Informes del forense y de la autopsia; y
(4) Registros u otra información recibida de cualquier fuente relativa a factores de riesgo de enfermedad transmisible relevante (por ejemplo, comportamiento social, signos y síntomas clínicos de enfermedad transmisible relevante y tratamientos relacionados con afecciones médicas que sugieran riesgo de enfermedad transmisible relevante).
(t) *Persona responsable* significa una persona que está autorizada a realizar funciones designadas para las que está formada y cualificada.
(u) *Necesidad médica urgente* significa que no se dispone de un HCT/P comparable y que es probable que el receptor sufra la muerte o una morbilidad grave sin el HCT/P.
(v) *Ley* significa la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos.
(w) *Ley PHS* significa la Ley de Servicios de Salud Pública.
(x) *FDA* significa la Administración de Alimentos y Medicamentos.
(y) *Reacción adversa* significa una respuesta nociva y no intencionada a cualquier HCT/P para la que existe una posibilidad razonable de que el HCT/P haya causado la respuesta.
(z) *Disponible para su distribución* significa que se ha determinado que el HCT/P cumple todos los criterios de liberación.
(aa) *Queja* significa cualquier comunicación escrita, oral o electrónica sobre un HCT/P distribuido que alegue:
(1) Que un HCT/P ha transmitido o puede haber transmitido una enfermedad contagiosa al receptor del HCT/P; o
(2) Cualquier otro problema con un HCT/P relacionado con el potencial de transmisión de enfermedades contagiosas, como el incumplimiento de las buenas prácticas tisulares vigentes.
(bb) Por *distribución* se entiende cualquier transporte o envío (incluidas la importación y la exportación) de un HCT/P que se haya determinado que cumple todos los criterios de liberación, independientemente de que dicho transporte o envío sea totalmente intraestatal. Si una entidad no toma posesión física de un HCT/P, la entidad no se considera distribuidora.
(cc) *Establecer y mantener* significa definir, documentar (por escrito o electrónicamente) e implementar; luego seguir, revisar y, según sea necesario, revisar de forma continua.
(dd) La *desviación HCT/P* significa un acontecimiento:
(1) Que represente una desviación de las regulaciones aplicables en esta parte o de los estándares aplicables o especificaciones establecidas que se relacionen con la prevención de la transmisión de enfermedades contagiosas o la contaminación HCT/P; o
(2) Que sea un acontecimiento inesperado o imprevisible que pueda estar relacionado con la transmisión o posible transmisión de una enfermedad contagiosa o que pueda provocar la contaminación del HCT/P.
(ee) *Importador registrado* significa la persona, establecimiento o su representante responsable de realizar la entrada de las mercancías importadas de acuerdo con todas las leyes que afectan a dicha importación.
(ff) Por *procesamiento* se entiende cualquier actividad realizada en un HCT/P, distinta de la recuperación, el cribado del donante, las pruebas del donante, el almacenamiento, el etiquetado,

el envasado o la distribución, como las pruebas de microorganismos, la preparación, la esterilización, los pasos para inactivar o eliminar agentes adventicios, la conservación para el almacenamiento y la salida del almacenamiento.
(gg) Por auditoría de calidad se entiende una inspección y revisión documentada e independiente de las actividades de un establecimiento relacionadas con los requisitos básicos del CGTP. El propósito de una auditoría de calidad es verificar, mediante el examen y la evaluación de pruebas objetivas, el grado de cumplimiento de aquellos aspectos del programa de calidad que se están revisando.
(hh) *Programa de calidad* significa el sistema integral de una organización para la fabricación y el seguimiento de los HCT/P de acuerdo con esta parte. Un programa de calidad está diseñado para prevenir, detectar y corregir deficiencias que puedan dar lugar a circunstancias que aumenten el riesgo de introducción, transmisión o propagación de enfermedades transmisibles.
(ii) *Recuperación*: obtención a partir de un donante humano de células o tejidos destinados a ser utilizados en implantes, trasplantes, infusiones o transferencias humanas.
(jj) *Almacenamiento* significa guardar los HCT/P para su futura transformación y/o distribución.
(kk) Por *validación* se entiende la confirmación, mediante examen y aportación de pruebas objetivas, de que pueden cumplirse sistemáticamente determinados requisitos. Por validación de un proceso, o *validación de un proceso*, se entiende el establecimiento mediante pruebas objetivas de que un proceso produce sistemáticamente un resultado o un HCT/P que cumple sus especificaciones predeterminadas.
(ll) *Verificación*: confirmación mediante examen y aportación de pruebas objetivas de que se han cumplido los requisitos especificados.
(mm) *Importador* significa una empresa o individuo en los Estados Unidos que es el propietario, consignatario o destinatario, en el momento de la entrada, del HCT/P del establecimiento extranjero que se importa a los Estados Unidos.
(nn) *Agente en Estados Unidos* significa una persona que reside o mantiene un lugar de negocios en Estados Unidos a quien un establecimiento extranjero designa como su agente. Esta definición excluye buzones, contestadores automáticos o servicios, u otros lugares en los que una persona que actúe como agente del establecimiento extranjero no esté físicamente presente.
[66 FR 5466, 19 de enero de 2001, modificado en 68 FR 3826, 27 de enero de 2004; 69 FR 29829, 25 de mayo de 2004; 69 FR 68680, 24 de noviembre de 2004; 81 FR 60223, 31 de agosto de 2016].

§ 1271.10 ¿Están mis HCT/P regulados únicamente por la sección 361 de la Ley PHS y los reglamentos de esta parte y, en caso afirmativo, qué debo hacer?

(a) Un HCT/P está regulado únicamente bajo la sección 361 de la Ley PHS y las regulaciones de esta parte si cumple todos los criterios siguientes:
(1) El HCT/P se manipula mínimamente;
(2) El HCT/P está destinado únicamente a un uso homólogo, tal y como se refleja en el etiquetado, la publicidad u otras indicaciones de la intención objetiva del fabricante;
(3) La fabricación del HCT/P no implica la combinación de las células o tejidos con otro artículo, excepto agua, cristaloides o un agente esterilizante, conservante o de almacenamiento, siempre que la adición de agua, cristaloides o el agente esterilizante, conservante o de almacenamiento no plantee nuevos problemas de seguridad clínica con respecto al HCT/P; y
(4) O bien:
(i) El HCT/P no tiene un efecto sistémico y no depende de la actividad metabólica de las células vivas para su función primaria; o bien

(ii) El HCT/P tiene un efecto sistémico o depende de la actividad metabólica de las células vivas para su función primaria, y:
(*a*) Es para uso autólogo;
(*b*) Es para uso alogénico en un pariente consanguíneo de primer o segundo grado; o
(*c*) Es para uso reproductivo.
(b) Si es un establecimiento nacional o extranjero que fabrica un HCT/P descrito en el párrafo (a) de esta sección:
(1) Debe registrarse en la FDA;
(2) Debe presentar a la FDA una lista de cada HCT/P fabricado; y
(3) Debe cumplir los demás requisitos contenidos en esta parte.
[66 FR 5466, 19 de enero de 2001, modificado en 69 FR 68681, 24 de noviembre de 2004].

§ 1271.15 ¿Existen excepciones a los requisitos de esta parte?

(a) No está obligado a cumplir los requisitos de esta parte si es un establecimiento que utiliza HCT/P únicamente con fines científicos o educativos no clínicos.
(b) No está obligado a cumplir los requisitos de esta parte si es un establecimiento que extrae HCT/P de un individuo e implanta dichos HCT/P en el mismo individuo durante el mismo procedimiento quirúrgico.
(c) No está obligado a cumplir los requisitos de esta parte si es un transportista que acepta, recibe, transporta o entrega HCT/P en el curso habitual de su actividad como transportista.
(d) No está obligado a cumplir los requisitos de esta parte si es un establecimiento que no recupera, criba, prueba, procesa, etiqueta, envasa o distribuye, sino que sólo recibe o almacena HCT/P únicamente para su implantación, trasplante, infusión o transferencia dentro de sus instalaciones.
(e) No está obligado a cumplir los requisitos de esta parte si es un establecimiento que sólo recupera células o tejidos reproductivos y los transfiere inmediatamente a una pareja sexualmente íntima del donante de células o tejidos.
(f) No está obligado a registrar o listar sus HCT/P de forma independiente, pero debe cumplir con todos los demás requisitos aplicables de esta parte, si es un individuo bajo contrato, acuerdo u otro arreglo con un establecimiento registrado y se dedica únicamente a la recuperación de células o tejidos y al envío de las células o tejidos recuperados al establecimiento registrado.

§ 1271.20 Si mis HCT/P no cumplen los criterios del apartado § 1271.10 y no puedo acogerme a ninguna de las excepciones del apartado § 1271.15, ¿qué normativa se aplica?

Si usted es un establecimiento que fabrica un HCT/P que no cumple con los criterios establecidos en § 1271.10(a), y no califica para ninguna de las excepciones en § 1271.15, su HCT/P será regulado como un medicamento, dispositivo y/o producto biológico bajo la ley y/o la sección 351 de la Ley PHS, y las regulaciones aplicables en el título 21, capítulo I. Las regulaciones aplicables incluyen, pero no se limitan a, §§ 207.9(a)(5), 210.1(c), 210.2, 211.1(b), 807.20(d), y 820.1(a) de este capítulo, que requieren que usted siga los procedimientos de las subpartes C y D de esta parte.
[66 FR 5466, 19 de enero de 2001, modificado en 81 FR 60223, 31 de agosto de 2016].

Subparte B - Procedimientos de registro e inclusión en la lista

§ 1271.21 ¿Cuándo debo registrarme, presentar una lista HCT/P y enviar actualizaciones?

(a) Deberá registrar y presentar una lista de cada HCT/P que fabrique su establecimiento en un plazo de 5 días tras el inicio de las operaciones o en un plazo de 30 días a partir de la fecha de entrada en vigor de este reglamento, lo que sea posterior.

(b) Debe actualizar el registro de su establecimiento anualmente en diciembre, excepto en los casos requeridos por § 1271.26. Puede realizar su registro anual junto con la actualización de su lista HCT/P según el párrafo (c) de esta sección.
(c)
(i) Si no se ha producido ningún cambio de los descritos en § 1271.25(c) desde que presentó anteriormente una lista HCT/P, no es necesario que actualice su lista.
(ii) Si se ha producido un cambio descrito en § 1271.25(c), deberá actualizar su listado HCT/P con la nueva información:
(*a*) En el momento del cambio, o
(*b*) Cada junio o diciembre, el mes que ocurra primero después del cambio.
[69 FR 68681, 24 de noviembre de 2004].

§ 1271.22 ¿Cómo puedo registrar y presentar una lista HCT/P?

(a) Debe utilizar el sistema electrónico de registro y listado en *http://www.fda.gov/cber/tissue/tisreg.htm* de acuerdo con § 1271.25 para:
(1) Registro de establecimientos,
(2) listados HCT/P, y
(3) Actualizaciones del registro y de la lista HCT/P.
(b) La FDA publicará periódicamente orientaciones sobre los procedimientos recomendados para proporcionar información de registro y listado en formato electrónico (por ejemplo, método de transmisión, soportes, formatos de archivo, preparación y organización de los archivos).
(c) Debe proporcionar la información del párrafo (a) de esta sección de acuerdo con la parte 11 de este capítulo, excepto los requisitos de § 11.10(b), (c) y (e) y los requisitos correspondientes de § 11.30.
[81 FR 60223, 31 de agosto de 2016].

§ 1271.23 ¿Cómo se solicita una exención de los requisitos de formato electrónico?

(a) Puede solicitar una exención del requisito establecido en § 1271.22 de que la información debe proporcionarse a la FDA en formato electrónico. La presentación de una solicitud de dispensa no excusa del cumplimiento puntual de los requisitos de registro y listado. La FDA concederá una solicitud de dispensa si determina que el uso de medios electrónicos para la presentación de la información de registro y listado no es razonable para el solicitante de registro que presenta la solicitud de dispensa.
(b) Las solicitudes de dispensa en virtud de esta sección deberán presentarse por escrito y deberán incluir las razones específicas por las que la presentación electrónica no es razonable para el solicitante de registro, así como un número de teléfono y una dirección postal de EE.UU. donde la FDA pueda ponerse en contacto con el solicitante de registro. Las solicitudes de dispensa pueden enviarse al Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER), Centro de Control de Documentos (véanse las direcciones en § 600.2 de este capítulo).
(c) Si la FDA concede la solicitud de dispensa, podrá limitar su duración y especificará los términos de la dispensa y proporcionará información sobre cómo presentar el registro del establecimiento, los listados, otra información y las actualizaciones, según proceda.
[81 FR 60224, 31 de agosto de 2016].

§ 1271.25 ¿Qué información se requiere para el registro de establecimientos y el listado HCT/P?

(a) El registro de su establecimiento debe incluir:
(1) El nombre o nombres legales del establecimiento;
(2) Cada ubicación física, incluida la dirección postal, el número de teléfono, la dirección de correo electrónico y el código postal del establecimiento;

(3) El nombre, la dirección, el número de teléfono, la dirección de correo electrónico y el cargo del funcionario informador;
(4) Una firma fechada del funcionario declarante afirmando que toda la información contenida en el formulario de registro del establecimiento y de inclusión en la lista HCT/P es verdadera y exacta, según su leal saber y entender.
(5) Cada establecimiento extranjero también debe presentar el nombre, la dirección, el número de teléfono y la dirección de correo electrónico de cada importador conocido por el establecimiento, y el nombre de cada persona que importe u ofrezca para su importación dicho HCT/P a los Estados Unidos con fines de importación; y
(6) Cada establecimiento extranjero debe presentar también el nombre, la dirección, el número de teléfono y la dirección de correo electrónico de su agente en Estados Unidos.
(i) El agente de los Estados Unidos debe residir o mantener un lugar de negocios en los Estados Unidos.
(ii) A petición de la FDA, el agente de los Estados Unidos debe ayudar a la FDA en las comunicaciones con el establecimiento extranjero, responder a las preguntas relativas a los productos del establecimiento extranjero que se importan u ofrecen para su importación en los Estados Unidos, y ayudar a la FDA a programar las inspecciones del establecimiento extranjero. Si la Agencia no puede ponerse en contacto directa o rápidamente con el establecimiento extranjero, la FDA puede proporcionar información o documentos al agente de Estados Unidos, y tal acción equivale a proporcionar la misma información o documentos al establecimiento extranjero.
(iii) El establecimiento extranjero o el agente de Estados Unidos debe informar a la FDA de los cambios en el nombre, dirección, número de teléfono o dirección de correo electrónico del agente de Estados Unidos en un plazo de 30 días naturales a partir del cambio.
(b) Su listado de HCT/P debe incluir todos los HCT/P (incluyendo el nombre establecido y el nombre patentado) que usted recupere, procese, almacene, etiquete, envase, distribuya o para los que realice el cribado o las pruebas de los donantes. También debe indicar si cada HCT/P cumple los criterios establecidos en § 1271.10.
(c) Su actualización de la lista HCT/P debe incluir:
(1) Una lista de cada HCT/P que haya comenzado a recuperar, procesar, almacenar, etiquetar, envasar o distribuir, o para el que haya comenzado la selección o análisis de donantes, que no haya sido incluido en ninguna lista presentada anteriormente. Debe proporcionar toda la información requerida por § 1271.25(b) para cada nuevo HCT/P.
(2) Una lista de cada HCT/P anteriormente incluido en la lista de acuerdo con § 1271.21(a) para el que usted ha interrumpido la recuperación, procesamiento, almacenamiento, etiquetado, envasado, distribución o cribado o prueba de donantes, incluyendo para cada HCT/P así incluido en la lista, la identidad por nombre establecido y nombre propio, y la fecha de interrupción. Solicitamos pero no exigimos que incluya la razón de la discontinuación con esta información.
(3) Una lista de cada HCT/P para el que se presentó una notificación de interrupción según el párrafo (c)(2) de esta sección y para el que ha reanudado la recuperación, procesamiento, almacenamiento, etiquetado, envasado, distribución o cribado o prueba de donantes, incluyendo la identidad por nombre establecido y nombre patentado, la fecha de reanudación y cualquier otra información requerida por § 1271.25(b) no presentada previamente.
(4) Cualquier cambio material en cualquier información presentada previamente. Los cambios materiales incluyen cualquier cambio en la información de registro y listado, presentada, como por ejemplo si el HCT/P cumple los criterios establecidos en § 1271.10.

(d) Si su HCT/P está descrito bajo § 1271.20 y está regulado bajo una BLA, debe presentar la información requerida bajo la parte 207 de este capítulo usando los procedimientos bajo la subparte E de la parte 207.
[66 FR 5466, 19 de enero de 2001, modificado en 81 FR 60224, 31 de agosto de 2016].

§ 1271.26 ¿Cuándo debo modificar el registro de mi establecimiento?

Si cambia la propiedad o la ubicación de su establecimiento, o si se produce un cambio en el nombre, la dirección, el número de teléfono o la dirección de correo electrónico del agente en Estados Unidos, deberá presentar una modificación del registro en un plazo de 30 días naturales a partir del cambio.
[81 FR 60224, 31 de agosto de 2017].

§ 1271.27 ¿Me asignará la FDA un número de registro?

(a) La FDA asignará a cada ubicación un número de registro permanente.
(b) FDA acceptance of an establishment registration and HCT/P listing form does not constitute a determination that an establishment is in compliance with applicable rules and regulations or that the HCT/P is licensed or approved by FDA.

§ 1271.37 ¿Estarán disponibles para su inspección los registros de establecimientos y los listados HCT/P, y cómo puedo solicitar información sobre registros y listados?

(a) Cualquier registro en el formulario FDA 3356 presentado en papel o en formato electrónico por cada establecimiento estará disponible para su inspección pública a través del sitio web del Centro de Evaluación e Investigación Biológica Establecimiento de Células y Tejidos Humanos Registro-Consulta Pública utilizando la aplicación electrónica basada en la web del CBER o acudiendo personalmente a la Food and Drug Administration, Division of Dockets Management Public Reading Room (véase la dirección en § 20.120(a) de este capítulo). La siguiente información presentada en virtud de los requisitos HCT/P es ilustrativa del tipo de información que estará disponible para su divulgación pública cuando se recopile:
(1) Una lista de todos los HCT/P;
(2) Una lista de todos los HCT/P fabricados por cada establecimiento;
(3) Una lista de todos los HCT/P interrumpidos; y
(4) Todos los datos o informaciones que ya hayan pasado a ser de dominio público.
(b) Debe dirigir sus otras solicitudes de información sobre registros de establecimientos de HCT/P y listados de HCT/P a la Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Office of Communication, Outreach and Development, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3103, Silver Spring, MD 20993-0002.
[80 FR 18094, 3 de abril de 2015].

Subparte C - Elegibilidad de los donantes

Fuente: 69 FR 29830, 25 de mayo de 2004, salvo que se indique lo contrario.

§ 1271.45 ¿Qué requisitos contiene esta subparte?

(a) *Generalidades.* Esta subparte establece los requisitos para determinar la elegibilidad de los donantes, incluidos el cribado y las pruebas de los donantes. Los requisitos contenidos en esta subparte son un componente de los requisitos de las buenas prácticas tisulares actuales (CGTP). Otros requisitos de CGTP se establecen en la subparte D de esta parte.
(b) *Se requiere una determinación de elegibilidad del donante. Se* requiere una determinación de elegibilidad del donante, basada en el cribado del donante y en las pruebas de detección de agentes patógenos y enfermedades transmisibles relevantes, para todos los donantes de células o tejidos utilizados en HCT/P, salvo lo dispuesto en § 1271.90. En el caso de un embrión o de

células derivadas de un embrión, se requiere una determinación de elegibilidad del donante tanto para el donante de ovocitos como para el donante de semen.
(c) *Prohibición de uso.* Un HCT/P no debe ser implantado, trasplantado, infundido o transferido hasta que se haya determinado que el donante es elegible, salvo lo dispuesto en §§ 1271.60(d), 1271.65(b) y 1271.90 de esta subparte.
(d) *Aplicabilidad de los requisitos.* Si usted es un establecimiento que realiza cualquier función descrita en esta subparte, debe cumplir con los requisitos contenidos en esta subparte que sean aplicables a dicha función.
[69 FR 29830, 25 de mayo de 2004, modificado en 69 FR 68681, 24 de noviembre de 2004].
§ 1271.47 ¿Qué procedimientos debo establecer y mantener?
(a) *Generalidades.* Debe establecer y mantener procedimientos para todos los pasos que realice en las pruebas, el cribado, la determinación de la elegibilidad del donante y el cumplimiento de todos los demás requisitos de esta subparte. Establecer y mantener significa definir, documentar (por escrito o electrónicamente) e implementar; luego seguir, revisar y, según sea necesario, revisar de forma continua. Debe diseñar estos procedimientos para garantizar el cumplimiento de los requisitos de esta subparte.
(b) Revisión y *aprobación.* Antes de su aplicación, una persona responsable debe revisar y aprobar todos los procedimientos.
(c) *Disponibilidad.* Los procedimientos deben estar fácilmente disponibles para el personal de la zona en la que se realicen las operaciones a las que se refieren, o en una zona cercana si dicha disponibilidad no es práctica.
(d) *Desviaciones de los procedimientos.* Debe registrar y justificar cualquier desviación de un procedimiento relevante para prevenir los riesgos de transmisión de enfermedades transmisibles en el momento en que se produzca. No debe poner a disposición para su distribución ningún HCT/P de un donante cuya elegibilidad se determine en virtud de tal desviación, a menos que una persona responsable haya determinado que la desviación no aumenta los riesgos de transmisión de enfermedades transmisibles mediante el uso del HCT/P.
(e) Procedimientos estándar. Puede adoptar procedimientos estándar actuales, como los de un manual técnico preparado por otra organización, siempre que haya verificado que los procedimientos son coherentes con los requisitos de esta parte y al menos tan estrictos como éstos y apropiados para sus operaciones.
§ 1271.50 ¿Cómo se determina si un donante es apto?
(a) *Determinación basada en el cribado y las pruebas.* Si usted es el establecimiento responsable de realizar la determinación de la elegibilidad del donante, debe determinar si un donante es elegible basándose en los resultados del cribado del donante de acuerdo con § 1271.75 y las pruebas del donante de acuerdo con §§ 1271.80 y 1271.85. Una persona responsable, tal y como se define en § 1271.3(t), debe determinar y documentar la elegibilidad de un donante de células o tejidos.
(b) *Donante elegible.* Un donante es elegible bajo estas disposiciones sólo si:
(1) El cribado del donante conforme a § 1271.75 indica que el donante:
(i) Está libre de factores de riesgo de infección debidos a agentes patógenos y enfermedades transmisibles pertinentes, así como de pruebas clínicas de dicha infección; y
(ii) Está libre de riesgos de enfermedades transmisibles asociadas al xenotrasplante; y
(2) Los resultados de las pruebas realizadas al donante para detectar agentes patógenos transmisibles relevantes, de acuerdo con §§ 1271.80 y 1271.85, son negativos o no reactivos, salvo lo dispuesto en § 1271.80(d)(1).

§ 1271.55 ¿Qué registros deben acompañar a un HCT/P una vez completada la determinación de elegibilidad del donante y qué registros debo conservar?

(a) *Registros de acompañamiento.* Una vez que se haya determinado la elegibilidad del donante, el HCT/P deberá ir acompañado en todo momento de lo siguiente:

(1) Un código de identificación distinto fijado al contenedor del HCT/P, por ejemplo, alfanumérico, que relacione el HCT/P con el donante y con todos los registros relativos al HCT/P y que, excepto en el caso de donaciones autólogas, donaciones reproductivas dirigidas o donaciones realizadas por parientes consanguíneos de primer o segundo grado, no incluya el nombre, el número de la seguridad social o el número de historia clínica de una persona;

(2) Una declaración en la que se indique si, basándose en los resultados del cribado y las pruebas, se ha determinado que el donante es apto o no apto; y

(3) Un resumen de los registros utilizados para realizar la determinación de la elegibilidad del donante.

(b) Resumen de registros. El resumen de registros requerido por el párrafo (a)(3) de esta sección debe contener la siguiente información:

(1) Una declaración de que las pruebas de enfermedades transmisibles fueron realizadas por un laboratorio:

(i) Certificados para realizar dichas pruebas en muestras humanas según las Enmiendas para la Mejora de Laboratorios Clínicos de 1988 (42 U.S.C. 263a) y 42 CFR parte 493; o bien

(ii) Que haya cumplido los requisitos equivalentes determinados por los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid de conformidad con dichas disposiciones;

(2) Un listado e interpretación de los resultados de todas las pruebas de enfermedades transmisibles realizadas;

(3) El nombre y la dirección del establecimiento que realizó la determinación de elegibilidad del donante; y

(4) En el caso de un HCT/P de un donante que no es elegible según el cribado y liberado conforme al párrafo (b) de § 1271.65, una declaración que indique la(s) razón(es) de la determinación de no elegibilidad.

(c) *Supresión de información personal.* Los registros adjuntos requeridos por esta sección no deben contener el nombre del donante u otra información personal que pueda identificarle.

(d) *Requisitos de conservación de registros*.

(1) Debe conservar la documentación de:

(i) Los resultados y la interpretación de todas las pruebas de detección de agentes patógenos transmisibles pertinentes de conformidad con los §§ 1271.80 y 1271.85, así como el nombre y la dirección del laboratorio o laboratorios de pruebas;

(ii) Los resultados y la interpretación de todas las pruebas de detección de enfermedades transmisibles de los donantes, de conformidad con § 1271.75; y

(iii) La determinación de elegibilidad del donante, incluyendo el nombre de la persona responsable que tomó la determinación y la fecha de la misma.

(2) Todos los registros deben ser precisos, indelebles y legibles. La información sobre la identidad y los historiales médicos relevantes del donante, tal y como se define en § 1271.3(s), deben estar en inglés o, si están en otro idioma, deben conservarse y traducirse al inglés y acompañarse de una declaración de autenticidad del traductor que identifique específicamente el documento traducido.

(3) Debe conservar los registros exigidos y ponerlos a disposición para su inspección autorizada por la FDA o a petición de ésta. Los registros que pueden recuperarse fácilmente desde otro lugar por medios electrónicos se consideran "conservados".
(4) Debe conservar los registros relativos a un determinado HCT/P al menos 10 años después de la fecha de su administración, o si no se conoce la fecha de administración, entonces al menos 10 años después de la fecha de distribución, eliminación o caducidad del HCT/P, la que sea más tardía.
[69 FR 29830, 25 de mayo de 2004, modificado en 70 FR 29952, 25 de mayo de 2005].

§ 1271.60 ¿Qué cuarentena y otros requisitos se aplican antes de que se complete la determinación de la elegibilidad del donante?

(a) Cuarentena. *Debe* mantener un HCT/P en cuarentena, tal y como se define en § 1271.3(q), hasta que se complete la determinación de elegibilidad del donante requerida por § 1271.50. Debe poner en cuarentena el semen de donantes anónimos hasta que se complete la repetición de la prueba requerida en § 1271.85(d).
(b) Identificación de HCT/P en cuarentena. Usted debe identificar claramente como en cuarentena un HCT/P que está en cuarentena pendiente de la finalización de una determinación de elegibilidad del donante. El HCT/P en cuarentena debe distinguirse fácilmente de los HCT/P que están disponibles para su liberación y distribución.
(c) Envío *de HCT/P en cuarentena.* Si envía un HCT/P antes de completar la determinación de elegibilidad del donante, debe mantenerlo en cuarentena durante el envío. El HCT/P debe ir acompañado de registros:
(1) Identificar al donante (por ejemplo, mediante un código de identificación distinto fijado al contenedor HCT/P);
(2) Indicando que no se ha completado la determinación de la elegibilidad del donante; y
(3) Indicando que el producto no debe ser implantado, trasplantado, infundido o transferido hasta que se haya completado la determinación de la elegibilidad del donante, excepto en los términos del párrafo (d) de esta sección.
(d) *Uso en casos de necesidad médica urgente*.
(1) Esta subparte C no prohíbe la implantación, trasplante, infusión o transferencia de un HCT/P de un donante para el que no se ha completado la determinación de elegibilidad del donante si existe una necesidad médica urgente documentada para el HCT/P, tal y como se define en § 1271.3(u).
(2) Si pone a disposición un HCT/P para su uso bajo las disposiciones del párrafo (d)(1) de esta sección, debe etiquetarlo de forma destacada "NO EVALUADO PARA SUSTANCIAS INFECCIOSAS", y " ADVERTENCIA: Advierta al paciente de los riesgos de enfermedades contagiosas". La siguiente información debe acompañar al HCT/P:
(i) Los resultados de cualquier cribado de donantes exigido en virtud de § 1271.75 que se haya completado;
(ii) Los resultados de cualquier prueba requerida bajo § 1271.80 o 1271.85 que haya sido completada; y
(iii) Una lista de cualquier examen o prueba exigida en virtud de § 1271.75, 1271.80 o 1271.85 que aún no se haya completado.
(3) Si usted es el establecimiento que fabricó un HCT/P utilizado bajo las disposiciones del párrafo (d)(1) de esta sección, debe documentar que notificó al médico que utiliza el HCT/P que las pruebas y el cribado no estaban completos.

(4) En el caso de un HCT/P utilizado para una necesidad médica urgente según las disposiciones del párrafo (d)(1) de esta sección, debe completar la determinación de elegibilidad del donante durante o después del uso del HCT/P, y debe informar al médico de los resultados de la determinación.

§ 1271.65 ¿Cómo se almacena un HCT/P de un donante considerado no apto y qué usos del HCT/P no están prohibidos?

(a) Almacenamiento. Si usted es el establecimiento que almacena el HCT/P, debe almacenar o identificar los HCT/P procedentes de donantes que se haya determinado que no reúnen los requisitos en un área físicamente separada y claramente identificada para tal uso, o seguir otros procedimientos, como la designación automatizada, que sean adecuados para evitar la liberación indebida hasta la destrucción u otra disposición del HCT/P de acuerdo con el párrafo (b) o (c) de esta sección.

(b) *Usos limitados de HCT/P de donante no elegible*.

(1) Un HCT/P de un donante que se ha determinado que no es elegible, basándose en los resultados de las pruebas y/o el cribado requeridos, no está prohibido por la subparte C de esta parte para su uso en implantes, trasplantes, infusiones o transferencias en las siguientes circunstancias:

(i) El HCT/P es para uso alogénico en un pariente consanguíneo de primer o segundo grado;

(ii) El HCT/P consiste en células o tejidos reproductivos procedentes de un donante reproductivo dirigido, tal y como se define en § 1271.3(l); o bien

(iii) Existe una necesidad médica urgente documentada tal y como se define en § 1271.3(u).

(2) Debe etiquetar de forma prominente un HCT/P puesto a disposición para su uso bajo las disposiciones del párrafo (b)(1) de esta sección con la leyenda de peligro biológico que se muestra en § 1271.3(h) con la declaración "ADVERTENCIA: Advierta al paciente de los riesgos de enfermedades transmisibles" y, en el caso de resultados de pruebas reactivas, "ADVERTENCIA: Resultados de pruebas reactivas para (nombre del agente patógeno o enfermedad)". El HCT/P debe ir acompañado de los registros exigidos en § 1271.55.

(3) Si usted es el establecimiento que fabricó un HCT/P utilizado según las disposiciones del párrafo (b)(1) de esta sección, debe documentar que notificó al médico que utiliza el HCT/P los resultados de las pruebas y el cribado.

(c) *Uso no clínico.* Puede poner a disposición para fines no clínicos un HCT/P de un donante que se haya determinado que no es elegible, basándose en los resultados de las pruebas y/o el cribado requeridos, siempre que esté etiquetado:

(1) "Sólo para uso no clínico" y

(2) Con la leyenda de peligro biológico que aparece en § 1271.3(h).

§ 1271.75 ¿Cómo selecciono a un donante?

(a) *Todos los donantes.* Salvo lo dispuesto en § 1271.90, si usted es el establecimiento que realiza el cribado de los donantes, debe cribado de un donante de células o tejidos mediante la revisión de los historiales médicos pertinentes del donante para:

(1) Factores de riesgo y pruebas clínicas de agentes patógenos y enfermedades transmisibles relevantes, incluyendo:

(i) Virus de la inmunodeficiencia humana;

(ii) Virus de la hepatitis B;

(iii) Virus de la hepatitis C;

(iv) Encefalopatía espongiforme transmisible humana, incluida la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob;

(v) *Treponema pallidum* ; y
(2) Riesgos de enfermedades transmisibles asociados al xenotrasplante.
(b) Donantes de *células o tejidos viables ricos en leucocitos.* Además de los agentes patógenos y enfermedades transmisibles pertinentes para los que se exige el cribado en virtud del párrafo (a) de esta sección, y salvo lo dispuesto en § 1271.90, deberá cribarse al donante de células o tejidos viables ricos en leucocitos mediante la revisión de los historiales médicos pertinentes del donante para detectar factores de riesgo y pruebas clínicas de agentes patógenos y enfermedades transmisibles pertinentes asociados a las células, incluido el virus linfotrópico T humano.
(c) Donantes de *células o tejidos reproductivos.* Además de los agentes patógenos transmisibles pertinentes y de las enfermedades para las que se exige el cribado en virtud de los párrafos (a) y (b) de esta sección, según corresponda, y salvo lo dispuesto en § 1271.90, deberá cribarse al donante de células o tejidos reproductivos revisando los historiales médicos pertinentes del donante para detectar factores de riesgo y pruebas clínicas de infección debida a enfermedades transmisibles pertinentes del tracto genitourinario. Dicho cribado debe incluir la detección de los agentes de enfermedades transmisibles enumerados en los párrafos (c)(1) y (c)(2) de esta sección. No obstante, si las células o tejidos reproductivos se recuperan mediante un método que garantice la ausencia de contaminación de las células o tejidos por organismos de enfermedades infecciosas que puedan estar presentes en el tracto genitourinario, no será necesario el cribado de los agentes de enfermedades transmisibles enumerados en los párrafos (c)(1) y (c)(2) de esta sección. Los agentes de enfermedades transmisibles del tracto genitourinario para los que se debe realizar el cribado incluyen:
(1) *Chlamydia trachomatis* ; y
(2) *Neisseria gonorrea*.
(d) *Donantes inelegibles.* Debe determinar inelegible a un donante que se identifique como que tiene cualquiera de los siguientes:
(1) Un factor de riesgo o pruebas clínicas de cualquiera de los agentes patógenos transmisibles o enfermedades pertinentes para los que se exige el cribado en virtud de los párrafos (a)(1), (b) o (c) de esta sección; o bien
(2) Cualquier riesgo de enfermedad transmisible asociado al xenotrasplante.
(e) Procedimiento abreviado *para donantes repetidos.* Si ha realizado un procedimiento completo de selección de donantes en un donante vivo en los 6 meses anteriores, puede utilizar un procedimiento abreviado de selección de donantes en donaciones repetidas. El procedimiento abreviado debe determinar y documentar cualquier cambio en el historial médico del donante desde la donación anterior que pudiera hacer que el donante no fuera elegible, incluido el comportamiento social relevante.
[66 FR 5466, 19 de enero de 2001, modificado en 71 FR 14798, 24 de marzo de 2006].
§ 1271.80 ¿Cuáles son los requisitos generales para las pruebas de los donantes?
(a) *Se requieren pruebas para detectar enfermedades transmisibles relevantes.* Para reducir adecuada y apropiadamente el riesgo de transmisión de enfermedades transmisibles relevantes, y salvo lo dispuesto en § 1271.90, si usted es el establecimiento que realiza las pruebas a los donantes, debe analizar una muestra de donante para detectar evidencias de infección debida a agentes de enfermedades transmisibles de acuerdo con el párrafo (c) de esta sección. Debe realizar las pruebas para los agentes de enfermedades transmisibles especificados en § 1271.85. En el caso de una donante de 1 mes de edad o menor, debe analizar una muestra de la madre biológica en lugar de una muestra de la donante.

(b) Momento de *la recogida de la muestra.* Debe recoger la muestra del donante para su análisis en el momento de la recuperación de células o tejidos del donante; o hasta 7 días antes o después de la recuperación, excepto:
(1) En el caso de donantes de células madre/progenitoras de sangre periférica, médula ósea (si no están exceptuados en virtud de § 1271.3(d)(4)) u ovocitos, puede recoger la muestra del donante para su análisis hasta 30 días antes de la recuperación; o bien
(2) En el caso de un donante de semen reincidente del que ya se ha recogido y analizado una muestra, y para el que se requiere una nueva prueba según § 1271.85(d), no es necesario que recoja una muestra del donante en el momento de cada donación.
(c) Pruebas. Debe realizar las pruebas utilizando pruebas de cribado de donantes apropiadas con licencia, aprobadas o autorizadas por la FDA, de acuerdo con las instrucciones del fabricante, para reducir de forma adecuada y apropiada el riesgo de transmisión de agentes patógenos o enfermedades transmisibles relevantes; Sin embargo, hasta que estén disponibles pruebas de cribado de donantes apropiadas con licencia, aprobadas o autorizadas por la FDA para *Chlamydia trachomatis* y para *Neisseria gonorrhea*, debe utilizar pruebas con licencia, aprobadas o autorizadas por la FDA etiquetadas para la detección de esos organismos en una población asintomática de baja prevalencia. Debe utilizar una prueba específicamente etiquetada para muestras cadavéricas en lugar de una prueba etiquetada de forma más general cuando corresponda y esté disponible. Las pruebas requeridas según esta sección deben ser realizadas por un laboratorio que esté certificado para realizar dichas pruebas en muestras humanas según las Enmiendas de Mejora de Laboratorios Clínicos de 1988 (42 U.S.C. 263a) y 42 CFR parte 493, o que haya cumplido requisitos equivalentes según lo determinado por los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid.
(d) Donantes no elegibles. Debe determinar que los siguientes donantes no son elegibles:
(1) Un donante cuyo espécimen resulte reactivo en una prueba de detección de un agente patógeno transmisible de acuerdo con § 1271.85, excepto un donante cuyo espécimen resulte reactivo en una prueba de detección no treponémica de sífilis y negativo en una prueba confirmatoria treponémica específica;
(2)
(i) Un donante en el que se sospeche una dilución del plasma suficiente para afectar a los resultados de las pruebas de detección de enfermedades transmisibles, a menos que:
(A) Analiza una muestra tomada del donante antes de la transfusión o infusión y hasta 7 días antes de la recuperación de células o tejidos; o bien
(B) Usted utiliza un algoritmo apropiado diseñado para evaluar los volúmenes administrados en las 48 horas anteriores a la recogida de la muestra, y el algoritmo muestra que no se ha producido una dilución del plasma suficiente para afectar a los resultados de las pruebas de enfermedades transmisibles.
(ii) Las situaciones clínicas en las que debe sospechar que la dilución del plasma es suficiente para afectar a los resultados de las pruebas de enfermedades transmisibles incluyen, entre otras, las siguientes:
(A) La pérdida de sangre es conocida o sospechada en un donante mayor de 12 años, y el donante ha recibido una transfusión o infusión de cualquiera de los siguientes elementos, solos o en combinación:
(*1*) Más de 2.000 mililitros (mL) de sangre (por ejemplo, sangre entera, glóbulos rojos) o coloides en las 48 horas anteriores al fallecimiento o a la recogida de la muestra, lo que haya ocurrido antes, o

(*2*) Más de 2.000 mL de cristaloides en la hora anterior a la muerte o a la recogida de la muestra, lo que haya ocurrido antes.
(B) Independientemente de la presencia o ausencia de pérdida de sangre, el donante tiene 12 años o menos y ha recibido una transfusión o infusión de cualquier cantidad de cualquiera de los siguientes elementos, solos o en combinación:
(*1*) Sangre (por ejemplo, sangre entera, glóbulos rojos) o coloides en las 48 horas anteriores al fallecimiento o a la recogida de la muestra, lo que haya ocurrido antes, o
(*2*) Cristaloides dentro de la hora anterior a la muerte o a la recogida de la muestra, lo que haya ocurrido antes.
[69 FR 29830, 25 de mayo de 2004, modificado en 70 FR 29952, 25 de mayo de 2005].

§ 1271.85 ¿Qué pruebas de donación se requieren para los diferentes tipos de células y tejidos?

(a) *Todos los donantes.* Para reducir adecuada y apropiadamente el riesgo de transmisión de enfermedades transmisibles relevantes, y salvo lo dispuesto en § 1271.90, debe analizar una muestra del donante de células o tejidos, ya sean viables o no, para detectar evidencias de infección debida a agentes de enfermedades transmisibles relevantes, incluyendo:
(1) Virus de la inmunodeficiencia humana, tipo 1;
(2) Virus de la inmunodeficiencia humana, tipo 2;
(3) Virus de la hepatitis B;
(4) Virus de la hepatitis C; y
(5) *Treponema pallidum*.
(b) *Donantes de células o tejidos viables ricos en leucocitos.* Además de los agentes de enfermedades transmisibles pertinentes para los que se exigen pruebas en virtud del párrafo (a) de esta sección, y salvo lo dispuesto en § 1271.90,
(1) Debe analizar una muestra del donante de células o tejidos viables ricos en leucocitos para reducir adecuada y apropiadamente el riesgo de transmisión de enfermedades transmisibles relevantes asociadas a las células, incluyendo:
(i) Virus linfotrópico T humano, tipo I; y
(ii) Virus linfotrópico T humano, tipo II.
(2) Debe analizar una muestra del donante de células o tejidos viables ricos en leucocitos para detectar indicios de infección por citomegalovirus (CMV), con el fin de reducir adecuada y apropiadamente el riesgo de transmisión. Debe establecer y mantener un procedimiento operativo estándar que rija la liberación de un HCT/P procedente de un donante cuya muestra resulte reactiva al CMV.
(c) *Donantes de células o tejidos reproductivos.* Además de los agentes de enfermedades transmisibles para los que se requieren pruebas en virtud de los párrafos (a) y (b) de esta sección, según corresponda, y salvo lo dispuesto en § 1271.90, debe realizar pruebas a una muestra del donante de células o tejidos reproductivos para reducir adecuada y apropiadamente el riesgo de transmisión de agentes de enfermedades transmisibles relevantes del tracto genitourinario. Dichas pruebas deben incluir pruebas para los agentes de enfermedades transmisibles enumerados en los párrafos (c)(1) y (c)(2) de esta sección. No obstante, si las células o los tejidos reproductivos se recuperan mediante un método que garantice la ausencia de contaminación de las células o los tejidos por organismos de enfermedades infecciosas que puedan estar presentes en el tracto genitourinario, no será necesario realizar las pruebas de detección de los agentes de enfermedades transmisibles enumerados en los párrafos (c)(1) y (c)(2) de esta sección. Los agentes de enfermedades transmisibles del tracto genitourinario para los que se deben realizar pruebas incluyen:

(1) *Chlamydia trachomatis* ; y
(2) *Neisseria gonorrea*.
(d) *Reanálisis de donantes anónimos de semen.* Salvo lo dispuesto en § 1271.90 y salvo en el caso de los donantes reproductivos dirigidos definidos en § 1271.3(l), al menos 6 meses después de la fecha de donación de semen de donantes anónimos, deberá recoger una nueva muestra del donante y analizarla para detectar indicios de infección debida a los agentes de enfermedades transmisibles para los que se exigen pruebas en virtud de los párrafos (a), (b) y (c) de esta sección.
(e) Duramadre. Para los donantes de duramadre, debe realizar una evaluación adecuada diseñada para detectar pruebas de encefalopatía espongiforme transmisible.

§ 1271.90 ¿Existen otras excepciones y qué requisitos de etiquetado se aplican?

(a) *No se requiere la determinación de la elegibilidad del donante.* No está obligado a realizar una determinación de elegibilidad del donante según § 1271.50 ni a realizar un cribado o prueba del donante según §§ 1271.75, 1271.80 y 1271.85 para:
(1) Células y tejidos para uso autólogo; o
(2) Células o tejidos reproductivos donados por una pareja sexualmente íntima del receptor para uso reproductivo; o
(3) Células o tejidos crio-conservados para uso reproductivo, distintos de los embriones, originalmente exceptuados en virtud de los párrafos (a)(1) o (a)(2) de esta sección en el momento de la donación, que posteriormente se destinen a la donación dirigida, siempre que:
(i) No se dispone de donaciones adicionales, por ejemplo, debido a la infertilidad o a la salud de un donante de las células o tejidos reproductivos crio-conservados; y
(ii) Se tomen las medidas adecuadas para examinar y someter a pruebas al donante o donantes antes de su transferencia al receptor.
(4) Un embrión crio-conservado, originalmente exceptuado según el párrafo (a)(2) de esta sección en el momento de la recuperación o crioconservación, que posteriormente se destina a donación dirigida o anónima. Cuando sea posible, deberán tomarse las medidas adecuadas para examinar y someter a pruebas a los donantes de semen y ovocitos antes de la transferencia del embrión al receptor.
(b) *Excepciones para uso reproductivo.* Un embrión originalmente destinado a uso reproductivo para un individuo o pareja específicos que posteriormente se destina a donación dirigida o anónima para uso reproductivo queda exceptuado de la prohibición de uso según § 1271.45(c) incluso cuando no se cumplan los requisitos aplicables de elegibilidad del donante según la subparte C de esta parte. Nada de lo dispuesto en este párrafo crea una excepción para las deficiencias que se hayan producido al realizar la determinación de elegibilidad del donante, ya sea para el donante de ovocitos o el donante de semen, tal y como se exige en § 1271.45(b), o para las deficiencias al realizar la selección o las pruebas del donante, tal y como se exige en §§ 1271.75, 1271.80 y 1271.85.
(c) *Etiquetado obligatorio.* Según corresponda, debe etiquetar de forma destacada un HCT/P descrito en los párrafos (a) y (b) de esta sección como sigue:
(1) “SÓLO PARA USO AUTÓLOGO”, si se almacena para uso autólogo.
(2) “NO EVALUADO PARA SUSTANCIAS INFECCIOSAS”, a menos que haya realizado todas las pruebas de detección y análisis aplicables en virtud de §§ 1271.75, 1271.80 y 1271.85. Este párrafo no se aplica a las células o tejidos reproductivos etiquetados de acuerdo con el párrafo (c)(6) de esta sección.

(3) A menos que el HCT/P sea sólo para uso autólogo, “ADVERTENCIA: Advierta al receptor de los riesgos de enfermedades transmisibles”.
(i) Cuando no se realice o no se complete la determinación de la elegibilidad del donante según § 1271.50(a); o
(ii) Si los resultados de cualquier cribado o prueba realizada indican:
(A) La presencia de agentes de enfermedades transmisibles relevantes y/o
(B) Factores de riesgo o pruebas clínicas de agentes patógenos o enfermedades transmisibles relevantes.
(4) Con la leyenda de peligro biológico que aparece en § 1271.3(h), si los resultados de cualquier cribado o prueba realizada indican:
(i) La presencia de agentes de enfermedades transmisibles relevantes y/o
(ii) Factores de riesgo o pruebas clínicas de agentes patógenos o enfermedades transmisibles relevantes.
(5) “ADVERTENCIA: Resultados de pruebas reactivas para (nombre del agente patógeno o enfermedad)”, en el caso de resultados de pruebas reactivas.
(6) “Informar al receptor de que el cribado y las pruebas del donante o donantes no se realizaron en el momento de la recuperación o crioconservación de las células o tejidos reproductivos, sino que se han realizado posteriormente”, para los párrafos (a)(3) o (a)(4) de esta sección.
[69 FR 29830, 25 de mayo de 2004, modificado en 70 FR 29952, 25 de mayo de 2005; 81 FR 40517, 22 de junio de 2016].

Subparte D - Buenas prácticas tisulares actuales

Fuente: 69 FR 68681, 24 de noviembre de 2004, salvo que se indique lo contrario.

§ 1271.145 Prevención de la introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas.

Debe recuperar, procesar, almacenar, etiquetar, empaquetar y distribuir los HCT/P, y examinar y realizar pruebas a los donantes de células y tejidos, de forma que se evite la introducción, transmisión o propagación de enfermedades transmisibles.

§ 1271.150 Requisitos actuales de buenas prácticas tisulares.

(a) *Generalidades.* Esta subparte D y la subparte C de esta parte establecen los requisitos de las buenas prácticas tisulares actuales (CGTP). Usted debe seguir los requisitos de las CGTP para prevenir la introducción, transmisión o propagación de enfermedades transmisibles por los HCT/P (por ejemplo, asegurándose de que los HCT/P no contengan agentes de enfermedades transmisibles, que no estén contaminados y que no se contaminen durante la fabricación). Las enfermedades transmisibles incluyen, entre otras, las transmitidas por virus, bacterias, hongos, parásitos y agentes de encefalopatía espongiforme transmisible. Los requisitos del CGTP rigen los métodos utilizados en la fabricación de los HCT/P, así como las instalaciones y los controles empleados para ello, incluidos, entre otros, todos los pasos de la recuperación, la selección de donantes, las pruebas a los donantes, el procesamiento, el almacenamiento, el etiquetado, el envasado y la distribución. Las disposiciones del CGTP que rigen específicamente la determinación de la elegibilidad de los donantes, incluidas la selección y las pruebas de los donantes, se establecen por separado en la subparte C de esta parte.
(b) Requisitos básicos del CGTP. Los siguientes son requisitos básicos del CGTP:
(1) Requisitos relativos a las instalaciones en § 1271.190(a) y (b);
(2) Requisitos relativos al control medioambiental en § 1271.195(a);
(3) Requisitos relativos al equipo en § 1271.200(a);
(4) Requisitos relativos a suministros y reactivos en § 1271.210(a) y (b);

(5) Requisitos relativos a la recuperación en § 1271.215;
(6) Los requisitos relativos a la transformación y los controles del proceso en § 1271.220;
(7) Requisitos relativos a los controles de etiquetado en § 1271.250(a) y (b);
(8) Requisitos relativos al almacenamiento en § 1271.260 (a) a (d);
(9) Requisitos relativos a la recepción, envío previo a la distribución y distribución de un HCT/P en § 1271.265(a) a (d); y
(10) Los requisitos relativos a la determinación de la elegibilidad del donante, la selección del donante y las pruebas del donante de los §§ 1271.50, 1271.75, 1271.80 y 1271.85.
(c) Cumplimiento *de los requisitos aplicables* -
(1) Acuerdos de *fabricación*
(i) Si usted es un establecimiento que realiza sólo algunas operaciones sujetas a las regulaciones de esta subparte y de la subparte C de esta parte, y no otras, entonces sólo necesita cumplir con aquellos requisitos aplicables a las operaciones que realiza.
(ii) Si usted contrata a otro establecimiento (por ejemplo, un laboratorio para realizar pruebas de enfermedades transmisibles, o una instalación de irradiación para realizar la esterilización terminal), en virtud de un contrato, acuerdo u otro arreglo, para realizar cualquier paso de la fabricación por usted, ese establecimiento es responsable de cumplir con los requisitos aplicables a ese paso de la fabricación.
(iii) Antes de entrar en un contrato, acuerdo u otro arreglo con otro establecimiento para que realice cualquier paso de la fabricación para usted, debe asegurarse de que el establecimiento cumple con los requisitos aplicables del CGTP. Si, durante el transcurso de este contrato, acuerdo u otro arreglo, usted tiene conocimiento de información que sugiera que el establecimiento ya no cumple con dichos requisitos, debe tomar medidas razonables para asegurarse de que el establecimiento cumpla con dichos requisitos. Si determina que el establecimiento no cumple dichos requisitos, deberá rescindir su contrato, acuerdo u otro arreglo con el establecimiento.
(2) Si usted es el establecimiento que determina que un HCT/P cumple todos los criterios de liberación y pone el HCT/P a disposición para su distribución, sea o no el distribuidor real, usted es responsable de revisar los registros de fabricación y seguimiento para determinar que el HCT/P ha sido fabricado y seguido de acuerdo con los requisitos de esta subparte y la subparte C de esta parte y cualquier otro requisito aplicable.
(3) Con la excepción de §§ 1271.150(c) y 1271.155 de esta subparte, las regulaciones de esta subparte no se están aplicando para los HCT/P reproductores descritos en § 1271.10 y regulados únicamente bajo la sección 361 de la Ley de Servicios de Salud Pública y las regulaciones de esta parte, ni para los establecimientos que los fabrican.
(d) Cumplimiento *de las partes 210, 211 y 820 de este capítulo.* Con respecto a los HCT/P que son medicamentos (sujetos a revisión bajo una solicitud presentada bajo la sección 505 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos o bajo una solicitud de licencia de producto biológico bajo la sección 351 de la Ley de Servicio de Salud Pública) o que son dispositivos (sujetos a revisión previa a la comercialización o notificación bajo las disposiciones de dispositivos de la ley o bajo una solicitud de licencia de producto biológico bajo la sección 351 de la Ley de Servicio de Salud Pública), los procedimientos contenidos en esta subparte y en la subparte C de esta parte y las regulaciones sobre buenas prácticas de fabricación vigentes en las partes 210 y 211 de este capítulo y las regulaciones sobre sistemas de calidad en la parte 820 de este capítulo se complementan y no se sustituyen entre sí, a menos que las regulaciones dispongan explícitamente lo contrario. En caso de que una normativa de la parte 1271 de este

capítulo entre en conflicto con un requisito de las partes 210, 211 u 820 de este capítulo, la normativa más específicamente aplicable al producto en cuestión sustituirá a la más general.
(e) Cuando proceda. Cuando un requisito está calificado por "cuando sea apropiado", se considera que es "apropiado" a menos que pueda documentar una justificación en contrario. Un requisito es "apropiado" si se puede esperar razonablemente que la no aplicación del requisito resulte en que el HCT/P no cumpla sus requisitos especificados relacionados con la prevención de la introducción, transmisión o propagación de enfermedades transmisibles, o en su incapacidad para llevar a cabo cualquier acción correctiva necesaria.

§ 1271.155 Exenciones y alternativas.

(a) *Generalidades.* Puede solicitar una exención o alternativa a cualquier requisito de la subparte C o D de esta parte.
(b) *Solicitud de exención o alternativa.* Presente su solicitud conforme a esta sección al Director del Centro apropiado (el Director), por ejemplo, el Centro de Evaluación e Investigación Biológica o el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica. La solicitud deberá ir acompañada de la documentación justificativa, incluidos todos los datos científicos pertinentes válidos, y deberá contener
(1) Información que justifique la exención del requisito solicitada, o
(2) Una descripción de un método alternativo propuesto para cumplir el requisito.
(c) *Criterios para conceder una exención o alternativa.* El Director podrá conceder una exención o alternativa si considera que dicha acción es coherente con los objetivos de proteger la salud pública y/o prevenir la introducción, transmisión o propagación de enfermedades transmisibles y que:
(1) La información presentada justifica una exención; o
(2) La alternativa propuesta satisface el propósito del requisito.
(d) *Forma de la solicitud.* Normalmente deberá presentar su solicitud de exención o alternativa por escrito (en papel o electrónicamente). No obstante, si las circunstancias dificultan (por ejemplo, si no dispone de tiempo suficiente) la presentación de su solicitud por escrito, podrá presentarla oralmente y el Director podrá conceder oralmente una exención o alternativa. Debe seguir su solicitud oral con una solicitud escrita inmediata, a la que el Director responderá por escrito.
(e) Operación bajo exención o alternativa. No debe comenzar a operar bajo los términos de una exención o alternativa solicitada hasta que la exención o alternativa haya sido concedida. Puede solicitar una prórroga de una exención o alternativa más allá de su fecha de expiración, si la hubiera.
(f) Documentación. Si opera bajo los términos de una exención o alternativa, debe mantener documentación de:
(1) la concesión de la exención o alternativa por parte de la FDA, y
(2) La fecha en la que comenzó a operar bajo los términos de la exención o alternativa.
(g) Emisión de una exención o alternativa *por parte del Director.* En una emergencia de salud pública, el Director puede emitir una exención o alternativa a cualquier requisito de la parte 1271. El Director puede emitir una exención o alternativa bajo esta sección si la exención o alternativa es necesaria para asegurar que ciertos HCT/P estarán disponibles en un lugar específico para responder a una necesidad inmediata no anticipada de esos HCT/P.

§ 1271.160 Establecimiento y mantenimiento de un programa de calidad.

(a) *Generalidades.* Si usted es un establecimiento que realiza cualquier paso en la fabricación de HCT/Ps, debe establecer y mantener un programa de calidad destinado a prevenir la

introducción, transmisión o propagación de enfermedades transmisibles a través de la fabricación y uso de HCT/Ps. El programa de calidad debe ser apropiado para los HCT/P específicos fabricados y los pasos de fabricación realizados. El programa de calidad debe abordar todos los requisitos básicos del CGTP enumerados en § 1271.150(b).
(b) *Funciones.* Las funciones del programa de calidad deben incluir:
(1) Establecer y mantener procedimientos apropiados relativos a los requisitos básicos de la CGTP, y garantizar el cumplimiento de los requisitos de § 1271.180 con respecto a dichos procedimientos, incluyendo su examen, aprobación y revisión;
(2) Garantizar que existan procedimientos para recibir, investigar, evaluar y documentar la información relativa a los requisitos básicos del CGTP, incluidas las quejas, y para compartir cualquier información relativa a la posible contaminación del HCT/P o al potencial de transmisión de una enfermedad contagiosa por parte del HCT/P con los siguientes
(i) Otros establecimientos de los que se sepa que han recuperado HCT/P del mismo donante;
(ii) Otros establecimientos de los que se sepa que han realizado etapas de fabricación con respecto al mismo HCT/P; y
(iii) En relación con los destinatarios, en el caso de que dicha información se reciba después de que el HCT/P se haya puesto a disposición para su distribución, se haya enviado al destinatario o se haya administrado al destinatario, los procedimientos deben incluir disposiciones para evaluar el riesgo y el seguimiento adecuado, y evaluar el efecto que esta información tiene sobre el HCT/P y para la notificación de todas las entidades a las que se distribuyó el HCT/P afectado, la cuarentena y retirada del HCT/P, y/o la notificación a la FDA, según sea necesario.
(3) Garantizar que se adoptan y documentan, según sea necesario, las acciones correctivas apropiadas en relación con los requisitos básicos del CGTP, incluidas las nuevas auditorías de las deficiencias. Debe verificar las acciones correctivas para asegurarse de que dichas acciones son efectivas y cumplen con el CGTP. Cuando proceda, las acciones correctivas deben incluir tanto acciones a corto plazo para solucionar el problema inmediato como acciones a largo plazo para evitar que el problema se repita. La documentación de las acciones correctivas debe incluir, cuando proceda:
(i) Identificación del HCT/P afectado y descripción de su disposición;
(ii) La naturaleza del problema que requiere una acción correctiva;
(iii) Una descripción de la medida correctiva adoptada; y
(iv) La(s) fecha(s) de la acción correctiva.
(4) Garantizar la formación y educación adecuadas del personal implicado en las actividades relacionadas con los requisitos básicos del CGTP;
(5) Establecer y mantener los sistemas de vigilancia adecuados que sean necesarios para cumplir los requisitos de esta subparte (por ejemplo, vigilancia medioambiental);
(6) Investigar y documentar las desviaciones HCT/P y las tendencias de las desviaciones HCT/P relacionadas con los requisitos básicos del CGTP y elaborar informes si así lo exige § 1271.350(b) u otras normativas aplicables. Cada investigación debe incluir una revisión y evaluación de la desviación HCT/P, los esfuerzos realizados para determinar la causa y la aplicación de la(s) acción(es) correctiva(s) para abordar la desviación HCT/P y evitar que se repita.
(c) *Auditorías.* Debe realizar periódicamente, para su revisión por la dirección, una auditoría de calidad, tal y como se define en § 1271.3(gg), de las actividades relacionadas con los requisitos básicos del CGTP.

(d) *Ordenadores.* Debe validar el rendimiento del software informático para el uso previsto, así como el rendimiento de cualquier modificación de dicho software para el uso previsto, si confía en el software para cumplir los requisitos básicos del CGTP y si el software es un software personalizado o es un software disponible en el mercado que ha sido personalizado o programado (incluido el software programado para realizar un cálculo o tabla definidos por el usuario) para realizar una función relacionada con los requisitos básicos del CGTP. Debe verificar el rendimiento del resto del software para el uso previsto si confía en él para cumplir los requisitos básicos del CGTP. Debe aprobar y documentar estas actividades y resultados antes de su implementación.

§ 1271.170 Personal.

(a) *Generalidades.* Debe disponer de personal suficiente para garantizar el cumplimiento de los requisitos de esta parte.

(b) *Desempeño competente de las funciones.* Debe disponer de personal con la educación, experiencia y formación necesarias para garantizar un desempeño competente de las funciones que se le asignen. El personal debe realizar únicamente aquellas actividades para las que esté cualificado y autorizado.

(c) *Formación.* Debe formar a todo el personal, y reciclarlo cuando sea necesario, para que desempeñe adecuadamente las responsabilidades que le han sido asignadas.

§ 1271.180 Procedimientos.

(a) *Generalidades.* Debe establecer y mantener procedimientos apropiados para cumplir los requisitos básicos del CGTP para todos los pasos que realice en la fabricación de HCT/Ps. Debe diseñar estos procedimientos para prevenir circunstancias que aumenten el riesgo de introducción, transmisión o propagación de enfermedades transmisibles a través del uso de HCT/Ps.

(b) Revisión y *aprobación.* Antes de su aplicación, una persona responsable deberá revisar y aprobar estos procedimientos.

(c) *Disponibilidad.* Estos procedimientos deben estar fácilmente disponibles para el personal de la zona en la que se realicen las operaciones a las que se refieren, o en una zona cercana si dicha disponibilidad no es práctica.

(d) Procedimientos estándar. Si adopta procedimientos estándar actuales de otra organización, debe verificar que los procedimientos cumplen los requisitos de esta parte y son apropiados para sus operaciones.

§ 1271.190 Instalaciones.

(a) *Generalidades.* Toda instalación utilizada en la fabricación de HCT/P debe ser de tamaño, construcción y ubicación adecuados para evitar la contaminación de los HCT/P con agentes de enfermedades transmisibles y para garantizar una manipulación ordenada de los HCT/P sin mezclas. Debe mantener las instalaciones en buen estado de conservación. Debe proporcionar iluminación, ventilación, fontanería, drenaje y acceso a lavabos y retretes adecuados para evitar la introducción, transmisión o propagación de enfermedades transmisibles.

(b) *Limpieza y saneamiento de las instalaciones*.

(1) Debe mantener cualquier instalación utilizada en la fabricación de HCT/P de forma limpia, sanitaria y ordenada, para evitar la introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas.

(2) Debe eliminar las aguas residuales, la basura y otros desechos de forma oportuna, segura e higiénica.

(c) Operaciones. Debe dividir una instalación utilizada en la fabricación de HCT/P en áreas separadas o definidas de tamaño adecuado para cada operación que tenga lugar en la instalación, o debe establecer y mantener otros sistemas de control para evitar el etiquetado incorrecto, las mezclas, la contaminación, la contaminación cruzada y la exposición accidental de los HCT/P a agentes de enfermedades transmisibles.
(d) *Procedimientos y registros*.
(1) Debe establecer y mantener procedimientos para la limpieza y saneamiento de las instalaciones con el propósito de prevenir la introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas. Estos procedimientos deben asignar la responsabilidad del saneamiento y deben describir con suficiente detalle los métodos de limpieza que se utilizarán y el calendario de limpieza de la instalación.
(2) Debe documentar y mantener registros de todas las actividades de limpieza y saneamiento realizadas para prevenir la contaminación de los HCT/P. Debe conservar dichos registros 3 años después de su creación.

§ 1271.195 Control y seguimiento medioambiental.

(a) Control medioambiental. Cuando pueda esperarse razonablemente que las condiciones ambientales provoquen la contaminación o la contaminación cruzada de los HCT/P o del equipo, o la exposición accidental de los HCT/P a agentes de enfermedades transmisibles, debe controlar adecuadamente las condiciones ambientales y proporcionar las condiciones adecuadas para las operaciones. Cuando proceda, debe prever las siguientes actividades o sistemas de control:
(1) Controles de temperatura y humedad;
(2) Ventilación y filtración de aire;
(3) Limpieza y desinfección de salas y equipos para garantizar las operaciones de procesamiento aséptico; y
(4) Mantenimiento del equipo utilizado para controlar las condiciones necesarias para las operaciones de procesamiento aséptico.
(b) *Inspecciones.* Debe inspeccionar cada sistema de control medioambiental periódicamente para verificar que el sistema, incluido el equipo necesario, es adecuado y funciona correctamente. Debe tomar las medidas correctivas apropiadas según sea necesario.
(c) Vigilancia medioambiental. Debe vigilar las condiciones ambientales allí donde pueda esperarse razonablemente que las condiciones ambientales provoquen la contaminación o la contaminación cruzada de los HCT/P o del equipo, o la exposición accidental de los HCT/P a agentes de enfermedades transmisibles. Cuando proceda, deberá realizar un seguimiento medioambiental para detectar microorganismos.
(d) *Registros.* Debe documentar y mantener registros de las actividades de control y seguimiento medioambiental.

§ 1271.200 Equipamiento.

(a) *Generalidades.* Para prevenir la introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas, el equipo utilizado en la fabricación de HCT/P debe tener un diseño apropiado para su uso y debe estar convenientemente ubicado e instalado para facilitar las operaciones, incluyendo la limpieza y el mantenimiento. Cualquier equipo automatizado, mecánico, electrónico o de otro tipo utilizado para la inspección, medición o prueba de acuerdo con esta parte debe ser capaz de producir resultados válidos. Debe limpiar, desinfectar y mantener el equipo de acuerdo con los programas establecidos.
(b) *Procedimientos y horarios.* Debe establecer y mantener procedimientos de limpieza, desinfección y mantenimiento de los equipos para evitar fallos de funcionamiento,

contaminación o contaminación cruzada, exposición accidental de los HCT/P a agentes de enfermedades transmisibles y otros sucesos que razonablemente podrían dar lugar a la introducción, transmisión o propagación de enfermedades transmisibles.
(c) *Calibración de equipos.* Cuando proceda, deberá calibrar rutinariamente, de acuerdo con los procedimientos y calendarios establecidos, todos los equipos automatizados, mecánicos, electrónicos o de otro tipo utilizados para la inspección, medición y ensayo de acuerdo con esta parte.
(d) *Inspecciones.* Debe inspeccionar rutinariamente el equipo para comprobar su limpieza, saneamiento y calibración, y para garantizar el cumplimiento de los programas aplicables de mantenimiento del equipo.
(e) *Registros.* Debe documentar y mantener registros de todas las actividades de mantenimiento, limpieza, desinfección, calibración y de otro tipo del equipo realizadas de acuerdo con esta sección. Debe exhibir los registros de las actividades recientes de mantenimiento, limpieza, desinfección, calibración y otras actividades en cada pieza del equipo o cerca de ella, o poner los registros fácilmente a disposición de las personas responsables de realizar estas actividades y del personal que utiliza el equipo. Debe mantener registros del uso de cada pieza del equipo, incluyendo la identificación de cada HCT/P fabricado con ese equipo.

§ 1271.210 Suministros y reactivos.

(a) Verificación. No debe utilizar suministros y reactivos hasta que se haya verificado que cumplen las especificaciones diseñadas para prevenir circunstancias que aumenten el riesgo de introducción, transmisión o propagación de enfermedades transmisibles. La verificación puede ser realizada por el establecimiento que utiliza el suministro o reactivo, o por el vendedor del suministro o reactivo.
(b) *Reactivos.* Los reactivos utilizados en el procesamiento y la conservación de los HCT/P deben ser estériles, cuando proceda.
(c) *Reactivos propios.* Debe validar y/o verificar los procesos utilizados para la producción de reactivos internos.
(d) Registros. Debe mantener los siguientes registros relativos a los suministros y reactivos:
(1) Registros de la recepción de cada suministro o reactivo, incluyendo el tipo, la cantidad, el fabricante, el número de lote, la fecha de recepción y la fecha de caducidad;
(2) Registros de la verificación de cada suministro o reactivo, incluidos los resultados de las pruebas o, en caso de verificación por el vendedor, un certificado de análisis del vendedor; y
(3) Registros del lote de suministro o reactivo utilizado en la fabricación de cada HCT/P.

§ 1271.215 Recuperación.

Si usted es un establecimiento que recupera HCT/P, debe recuperar cada HCT/P de una manera que no cause contaminación o contaminación cruzada durante la recuperación, o que de otra manera aumente el riesgo de introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas a través del uso del HCT/P.

§ 1271.220 Procesamiento y controles del proceso.

(a) *Generalidades.* Si usted es un establecimiento que procesa HCT/P, debe procesar cada HCT/P de manera que no cause contaminación o contaminación cruzada durante el procesamiento, y que evite la introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas a través del uso del HCT/P.
(b) Puesta en común. Las células o tejidos humanos procedentes de dos o más donantes no deben agruparse (ponerse en contacto físico o mezclarse en un mismo recipiente) durante la fabricación.

(c) Control y pruebas durante el proceso. Debe asegurarse de que se cumplen los requisitos especificados, coherentes con el párrafo (a) de esta sección, para los controles durante el proceso, y de que cada HCT/P en proceso se controla hasta que se hayan completado la inspección y los ensayos requeridos u otras actividades de verificación, o se hayan recibido y documentado las aprobaciones necesarias. El muestreo de los HCT/P en proceso debe ser representativo del material a evaluar.
(d) *Duramadre*.
(1) Cuando exista un proceso validado y publicado que reduzca el riesgo de encefalopatía espongiforme transmisible, deberá utilizar este proceso para la duramadre (o un proceso equivalente que haya validado), a menos que seguir este proceso afecte negativamente a la utilidad clínica de la duramadre.
(2) Cuando utilice un proceso validado publicado, deberá verificar dicho proceso en su establecimiento.

§ 1271.225 Cambios en el proceso.

Cualquier cambio en un proceso debe ser verificado o validado de acuerdo con § 1271.230, para asegurar que el cambio no crea un impacto adverso en otra parte de la operación, y debe ser aprobado antes de su aplicación por una persona responsable con conocimientos y experiencia adecuados. Debe comunicar los cambios aprobados al personal adecuado de manera oportuna.

§ 1271.230 Validación del proceso.

(a) *Generalidades.* Cuando los resultados del procesamiento descrito en § 1271.220 no puedan verificarse completamente mediante inspecciones y pruebas posteriores, deberá validar y aprobar el proceso de acuerdo con los procedimientos establecidos. Las actividades de validación y los resultados deben documentarse, incluyendo la fecha y la firma de la(s) persona(s) que aprueba(n) la validación.
(b) Representación escrita. Cualquier representación escrita de que sus métodos de procesamiento reducen el riesgo de transmisión de enfermedades transmisibles por un HCT/P, incluyendo pero no limitándose a, una representación de esterilidad o inactivación de patógenos de un HCT/P, debe basarse en un proceso totalmente verificado o validado.
(c) Cambios. Cuando se produzcan cambios en un proceso validado sujeto al párrafo (a) de esta sección, debe revisar y evaluar el proceso y realizar la revalidación cuando proceda. Debe documentar estas actividades.

§ 1271.250 Controles de etiquetado.

(a) *Generalidades.* Debe establecer y mantener procedimientos para controlar el etiquetado de los HCT/P. Debe diseñar estos procedimientos para garantizar la correcta identificación del HCT/P y evitar confusiones.
(b) Verificación. Los procedimientos deben incluir la verificación de la exactitud, legibilidad e integridad de la etiqueta.
(c) Requisitos de etiquetado. *Los* procedimientos deben garantizar que cada HCT/P esté etiquetado de acuerdo con todos los requisitos de etiquetado aplicables, incluidos los de §§ 1271.55, 1271.60, 1271.65, 1271.90, 1271.290 y 1271.370, y que cada HCT/P puesto a disposición para su distribución vaya acompañado de la documentación de la determinación de elegibilidad del donante, tal y como se exige en § 1271.55.

§ 1271.260 Almacenamiento.

(a) Control de las zonas de almacenamiento. Debe controlar sus zonas de almacenamiento y almacenes para evitar:
(1) Mezclas, contaminación y contaminación cruzada de HCT/P, suministros y reactivos, y

(2) Que un HCT/P se ponga indebidamente a disposición para su distribución.
(b) *Temperatura.* Debe almacenar los HCT/P a una temperatura adecuada.
(c) Fecha de caducidad. Cuando proceda, deberá asignar una fecha de caducidad a cada HCT/P basándose en los siguientes factores:
(1) Tipo HCT/P;
(2) Procesamiento, incluido el método de conservación;
(3) Condiciones de almacenamiento; y
(4) Envasado.
(d) Acción correctiva. Debe tomar y documentar las acciones correctivas siempre que no se cumplan las condiciones adecuadas de almacenamiento.
(e) Límites de temperatura aceptables. Debe establecer límites de temperatura aceptables para el almacenamiento de HCT/Ps en cada paso del proceso de fabricación para inhibir el crecimiento de agentes infecciosos. Debe mantener y registrar las temperaturas de almacenamiento de los HCT/P. Debe revisar periódicamente las temperaturas registradas para asegurarse de que las temperaturas han estado dentro de los límites aceptables.

§ 1271.265 Recepción, envío previo a la distribución y distribución de un HCT/P.

(a) Recepción. Debe evaluar cada HCT/P entrante para determinar la presencia y la importancia de los microorganismos e inspeccionarlo en busca de daños y contaminación. Debe determinar si acepta, rechaza o pone en cuarentena cada HCT/P entrante, basándose en criterios preestablecidos diseñados para prevenir la transmisión de enfermedades contagiosas.
(b) Envío *previo a la distribución.* Si envía un HCT/P dentro de su establecimiento o entre establecimientos (por ejemplo, de comprador a procesador) y el HCT/P no está disponible para su distribución como se describe en el párrafo (c) de esta sección, primero debe determinar y documentar si se han cumplido los criterios preestablecidos diseñados para prevenir la transmisión de enfermedades contagiosas, y debe enviar el HCT/P en cuarentena.
(c) *Disponibilidad para la distribución*.
(1) Antes de hacer que un HCT/P esté disponible para su distribución, debe revisar los registros de fabricación y seguimiento relativos al HCT/P y, basándose en esa revisión de registros, debe verificar y documentar que se han cumplido los criterios de liberación. Una persona responsable debe documentar y fechar la determinación de que un HCT/P está disponible para su distribución.
(2) No debe poner a disposición para su distribución un HCT/P que esté en cuarentena, esté contaminado, se haya recuperado de un donante que se haya determinado que no es elegible o para el que no se haya completado una determinación de elegibilidad del donante (excepto según lo dispuesto en §§ 1271.60, 1271.65 y 1271.90), o que de otro modo no cumpla los criterios de liberación diseñados para prevenir la transmisión de enfermedades contagiosas.
(3) No debe poner a disposición para su distribución ningún HCT/P fabricado apartándose de un procedimiento pertinente para prevenir los riesgos de transmisión de enfermedades transmisibles, a menos que una persona responsable haya determinado que la desviación no aumenta el riesgo de enfermedad transmisible por el uso del HCT/P. Debe registrar y justificar cualquier desviación de un procedimiento en el momento en que se produzca.
(d) Embalaje y envío. Los contenedores de embalaje y envío deben estar diseñados y construidos para proteger el HCT/P de la contaminación. Para cada tipo de HCT/P, debe establecer las condiciones de envío apropiadas que deben mantenerse durante el tránsito.

(e) Procedimientos. Debe establecer y mantener procedimientos, incluyendo criterios de liberación, para las actividades de los párrafos (a) a (d) de esta sección. Debe documentar estas actividades. La documentación debe incluir:
(1) Identificación del HCT/P y del establecimiento que lo suministró;
(2) Actividades realizadas y resultados de cada actividad;
(3) Fecha(s) de la actividad;
(4) Cantidad de HCT/P objeto de la actividad; y
(5) Disposición del HCT/P (por ejemplo, identidad del destinatario).
(f) *Devolución al inventario.* Debe establecer y mantener procedimientos para determinar si un HCT/P que es devuelto a su establecimiento es apto para ser devuelto al inventario.

§ 1271.270 Registros.

(a) *Generalidades.* Debe mantener registros simultáneamente con la realización de cada paso requerido en esta subparte y en la subparte C de esta parte. Cualquier requisito de esta parte de que se documente una acción implica la creación de un registro, que está sujeto a los requisitos de esta sección. Todos los registros deben ser precisos, indelebles y legibles. Los registros deben identificar a la persona que realiza el trabajo y las fechas de las distintas entradas, y deben ser tan detallados como sea necesario para proporcionar un historial completo del trabajo realizado y relacionar los registros con el HCT/P concreto implicado.
(b) Sistema de gestión de registros. Debe establecer y mantener un sistema de gestión de registros relativo a los requisitos básicos del CGTP. Según este sistema, los registros relativos a un determinado HCT/P deben mantenerse de forma que se facilite la revisión del historial del HCT/P antes de ponerlo a disposición para su distribución y, si fuera necesario, con posterioridad a la liberación del HCT/P como parte de una evaluación o investigación de seguimiento. Los registros pertinentes a la fabricación de HCT/Ps (por ejemplo, procedimientos de etiquetado y envasado, y registros de equipos) también deben ser mantenidos y organizados bajo el sistema de gestión de registros. Si los registros se mantienen en más de una ubicación, el sistema de gestión de registros debe estar diseñado para garantizar la rápida identificación, localización y recuperación de todos los registros.
(c) *Métodos de conservación.* Puede conservar los registros exigidos en esta subparte electrónicamente, como registros originales en papel o como copias auténticas, como fotocopias, microfichas o microfilmes. Los equipos necesarios para que los registros estén disponibles y sean legibles, como los equipos informáticos y lectores, deben estar fácilmente disponibles. Debe hacerse una copia de seguridad de los registros almacenados en sistemas electrónicos.
(d) *Duración de la conservación.* Debe conservar todos los registros durante 10 años después de su creación, a menos que se indique lo contrario en esta parte. Sin embargo, debe conservar los registros relativos a un HCT/P concreto al menos 10 años después de la fecha de su administración o, si se desconoce la fecha de administración, al menos 10 años después de la fecha de distribución, eliminación o caducidad del HCT/P, la que sea más tardía. Debe conservar los registros de las muestras archivadas de duramadre durante 10 años después de la disposición adecuada de las muestras.
(e) *Contratos y acuerdos.* Debe mantener el nombre y la dirección y una lista de las responsabilidades de cualquier establecimiento que realice una fase de fabricación para usted. Esta información debe estar disponible durante una inspección realizada según § 1271.400.

§ 1271.290 Seguimiento.

(a) *Generalidades.* Si realiza cualquier paso en la fabricación de un HCT/P en el que manipule el HCT/P, debe realizar un seguimiento de cada uno de dichos HCT/P de acuerdo con esta sección,

para facilitar la investigación de la transmisión real o sospechada de enfermedades transmisibles y tomar las medidas correctivas adecuadas y oportunas.
(b) *Sistema de seguimiento HCT/P*.
(1) Debe establecer y mantener un sistema de seguimiento de HCT/P que permita el seguimiento de todos los HCT/P de:
(i) El donante al destinatario o disposición final; y
(ii) El destinatario o la disposición final al donante.
(2) Alternativamente, si usted es un establecimiento que realiza algunos, pero no todos los pasos en la fabricación de un HCT/P en el que usted manipula el HCT/P, puede participar en un sistema de seguimiento del HCT/P establecido y mantenido por otro establecimiento responsable de otros pasos en la fabricación del mismo HCT/P, siempre que el sistema de seguimiento cumpla con todos los requisitos de esta sección.
(c) Código de identificación distintivo. Como parte de su sistema de seguimiento, debe asegurarse de: Que a cada HCT/P que fabrique se le asigne y etiquete un código de identificación distinto, por ejemplo, alfanumérico, que relacione el HCT/P con el donante y con todos los registros relativos al HCT/P; y que el etiquetado incluya información diseñada para facilitar un seguimiento eficaz, utilizando el código de identificación distinto, del donante al receptor y del receptor al donante. Excepto en los casos descritos en § 1271.55(a)(1), usted debe crear dicho código específicamente para el seguimiento, y no puede incluir el nombre, el número de la seguridad social o el número de historia clínica de un individuo. Puede adoptar un código de identificación distinto asignado por otro establecimiento que participe en el proceso de fabricación, o puede asignar un código nuevo. Si asigna un nuevo código a un HCT/P, debe establecer y mantener procedimientos para relacionar el nuevo código con el antiguo.
(d) Seguimiento desde el destinatario hasta el donante. Como parte de su sistema de seguimiento, debe establecer y mantener un método para registrar el código de identificación distintivo y el tipo de cada HCT/P distribuido a un destinatario para permitir el seguimiento desde el destinatario hasta el donante.
(e) Seguimiento *desde el donante hasta el destinatario o disposición final.* Como parte de su sistema de seguimiento, debe establecer y mantener un método para documentar la disposición de cada uno de sus HCT/P, para permitir el seguimiento desde el donante hasta el destinatario o la disposición final. La información que mantenga debe permitir la rápida identificación del destinatario del HCT/P, si lo hubiera.
(f) *Consignatarios.* En el momento de la distribución de un HCT/P a un consignatario, o antes, debe informar por escrito al consignatario de los requisitos de esta sección y del sistema de seguimiento que ha establecido y mantiene para cumplir con estos requisitos.
(g) *Requisitos específicos para los donantes de duramadre.* Debe archivar las muestras apropiadas de cada donante de duramadre, en las condiciones de almacenamiento apropiadas y durante el tiempo apropiado, para permitir el análisis del material archivado en busca de evidencias de encefalopatía espongiforme transmisible, y para permitir la disposición apropiada de cualquier tejido de duramadre afectado no administrado, si fuera necesario.
[69 FR 68681, 24 de noviembre de 2004, modificado en 70 FR 29952, 25 de mayo de 2005].
§ 1271.320 Expediente de denuncia.
(a) *Procedimientos.* Debe establecer y mantener procedimientos para la revisión, evaluación y documentación de las reclamaciones, tal y como se definen en § 1271.3(aa), en relación con los requisitos básicos de las buenas prácticas tisulares actuales (CGTP), y la investigación de las reclamaciones, según proceda.

(b) Archivo de quejas. Deberá mantener un registro de las quejas que reciba en un archivo designado para las quejas. El archivo de quejas debe contener suficiente información sobre cada queja para su adecuada revisión y evaluación (incluyendo el código de identificación distintivo del HCT/P objeto de la queja) y para determinar si la queja es un hecho aislado o representa una tendencia. Debe poner el expediente de la queja a disposición de la FDA para su revisión y copia a petición de la misma.
(c) Revisión y *evaluación de las quejas.* Debe revisar y evaluar cada queja relacionada con los requisitos básicos del CGTP para determinar si la queja está relacionada con una desviación del HCT/P o con una reacción adversa, y para determinar si se requiere un informe según § 1271.350 u otra normativa aplicable. Tan pronto como sea práctico, debe revisar, evaluar e investigar cada queja que represente un acontecimiento que deba notificarse a la FDA, tal y como se describe en § 1271.350. Debe revisar y evaluar una queja relacionada con los requisitos básicos del CGTP que no represente un suceso que deba notificarse para determinar si es necesaria una investigación; una investigación puede incluir la remisión de una copia de la queja a otro establecimiento que haya realizado pasos de fabricación pertinentes a la queja. Cuando no se realice ninguna investigación, debe mantener un registro que incluya la razón por la que no se realizó ninguna investigación y el nombre de la persona o personas responsables de la decisión de no investigar.

Subparte E - Requisitos adicionales para los establecimientos descritos en § 1271.10

Fuente: 69 FR 68686, 24 de noviembre de 2004, salvo que se indique lo contrario.

§ 1271.330 Aplicabilidad.

Las disposiciones establecidas en esta subparte están siendo implementadas para los HCT/P no reproductivos descritos en § 1271.10 y regulados únicamente bajo la sección 361 de la Ley del Servicio de Salud Pública y las regulaciones de esta parte, y para los establecimientos que fabrican dichos HCT/P. Los HCT/P que son medicamentos o dispositivos regulados bajo la ley, o son productos biológicos regulados bajo la sección 351 de la Ley de Servicio de Salud Pública, no están sujetos a las regulaciones establecidas en esta subparte.

§ 1271.350 Presentación de informes.

(a) *Notificaciones de reacciones adversas*.
(1) Debe investigar cualquier reacción adversa que implique una enfermedad transmisible relacionada con un HCT/P que haya puesto a disposición para su distribución. Debe informar a la FDA de una reacción adversa que implique una enfermedad transmisible si:
(i) Es mortal;
(ii) Ponga en peligro su vida;
(iii) Produzca un deterioro permanente de una función corporal o un daño permanente en la estructura corporal; o
(iv) Necesite una intervención médica o quirúrgica, incluida la hospitalización.
(2) Debe presentar cada informe en un formulario FDA-3500A a la dirección indicada en el párrafo (a)(5) de esta sección en un plazo de 15 días naturales a partir de la recepción inicial de la información.
(3) Debe, tan pronto como sea práctico, investigar todas las reacciones adversas que sean objeto de estos informes de 15 días y debe presentar informes de seguimiento en un plazo de 15 días naturales a partir de la recepción de nueva información o según lo solicite la FDA. Si no se puede obtener información adicional, se podrá exigir un informe de seguimiento que describa brevemente los pasos dados para buscar información adicional y las razones por las que no se pudo obtener.

(4) Puede obtener copias del formulario de notificación (FDA-3500A) en el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (véase la dirección en el párrafo (a)(5) de esta sección). Puede obtener el formulario electrónico FDA-3500A en *http://www.fda.gov/medwatch* o en http://www.hhs.gov/forms.
(5) Debe presentar dos copias de cada informe descrito en este párrafo a la Administración de Alimentos y Medicamentos, Centro de Evaluación e Investigación Biológica, Centro de Control de Documentos, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. G112, Silver Spring, MD 20993-0002. La FDA puede eximir del requisito de la segunda copia en circunstancias apropiadas.
(b) *Informes de desviaciones HCT/P*.
(1) Debe investigar todas las desviaciones HCT/P relacionadas con un HCT/P distribuido para el que haya realizado un paso de fabricación.
(2) Debe informar de cualquier desviación HCT/P de este tipo relacionada con los requisitos básicos del CGTP, si la desviación HCT/P se produjo en sus instalaciones o en unas instalaciones que realizaron un paso de fabricación para usted bajo contrato, acuerdo u otro arreglo. Cada informe debe contener una descripción de la desviación HCT/P, información relevante sobre el suceso y la fabricación del HCT/P implicado, e información sobre todas las medidas de seguimiento que se hayan tomado o se vayan a tomar en respuesta a la desviación HCT/P (por ejemplo, retiradas).
(3) Debe informar de cada una de estas desviaciones HCT/P relacionadas con un requisito básico del CGTP en el formulario FDA 3486 en un plazo de 45 días a partir del descubrimiento del suceso, ya sea electrónicamente utilizando la aplicación electrónica basada en la Web del Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos o por correo a la Administración de Alimentos y Medicamentos, Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, Centro de Control de Documentos, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. G112, Silver Spring, MD 20993-0002.
[69 FR 68686, 24 de noviembre de 2004, modificado en 80 FR 18095, 3 de abril de 2015].

§ 1271.370 Etiquetado.

Los siguientes requisitos se aplican además de los §§ 1271.55, 1271.60, 1271.65 y 1271.90:
(a) Debe etiquetar cada HCT/P puesto a disposición para su distribución de forma clara y precisa.
(b) La siguiente información debe aparecer en la etiqueta del HCT/P:
(1) Código de identificación distintivo fijado al contenedor HCT/P, y asignado de acuerdo con § 1271.290(c);
(2) Descripción del tipo de HCT/P;
(3) Fecha de caducidad, en su caso; y
(4) Advertencias requeridas bajo § 1271.60(d)(2), § 1271.65(b)(2), o § 1271.90(c), si son aplicables y físicamente posibles. Si no es físicamente posible incluir estas advertencias en la etiqueta, las advertencias deben, en su lugar, acompañar al HCT/P.
(c) La siguiente información debe aparecer en la etiqueta del HCT/P o acompañar al HCT/P:
(1) Nombre y dirección del establecimiento que determina que el HCT/P cumple los criterios de liberación y pone el HCT/P a disposición para su distribución;
(2) Temperatura de almacenamiento;
(3) Otras advertencias, en su caso; y
(4) Instrucciones de uso cuando estén relacionadas con la prevención de la introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas.
[69 FR 68686, 24 de noviembre de 2004, modificado en 70 FR 29952, 25 de mayo de 2005; 81 FR 40518, 22 de junio de 2016].

Subparte F - Inspección y cumplimiento de los establecimientos descritos en § 1271.10
Fuente: 69 FR 68687, 24 de noviembre de 2004, salvo que se indique lo contrario.
§ 1271.390 Aplicabilidad.
Las disposiciones establecidas en esta subparte son aplicables únicamente a los HCT/P descritos en § 1271.10 y regulados exclusivamente bajo la sección 361 de la Ley del Servicio de Salud Pública y las regulaciones de esta parte, y a los establecimientos que fabrican dichos HCT/P. Los HCT/P que son medicamentos o dispositivos regulados por la ley, o son productos biológicos regulados por la sección 351 de la Ley del Servicio de Salud Pública, no están sujetos a las regulaciones establecidas en esta subparte.
§ 1271.400 Inspecciones.
(a) Si usted es un establecimiento que fabrica HCT/Ps descritos en § 1271.10, sea o no bajo contrato, debe permitir a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) inspeccionar cualquier lugar de fabricación en cualquier momento y de forma razonable para determinar el cumplimiento de las disposiciones aplicables de esta parte. La inspección se llevará a cabo según sea necesario a juicio de la FDA y puede incluir su establecimiento, instalaciones, equipos, materiales acabados y no acabados, envases, procesos, HCT/Ps, procedimientos, etiquetado, registros, archivos, papeles y controles requeridos para ser mantenidos bajo la parte. La inspección puede realizarse con o sin notificación previa y normalmente se realizará durante el horario laboral habitual.
(b) La frecuencia de la inspección quedará a discreción de la agencia.
(c) La FDA llamará a la persona más responsable disponible en el momento de la inspección del establecimiento y podrá interrogar al personal del establecimiento según sea necesario para determinar el cumplimiento de las disposiciones de esta parte.
(d) Los representantes de la FDA pueden tomar muestras, pueden revisar y copiar cualquier registro que deba llevarse en virtud de esta parte, y pueden utilizar otros medios apropiados para registrar pruebas de observaciones durante las inspecciones realizadas en virtud de esta subparte.
(e) La divulgación pública de registros que contengan el nombre u otra identificación positiva de donantes o receptores de HCT/Ps se tratará de acuerdo con los procedimientos de la FDA sobre divulgación de información, tal y como se establece en las partes 20 y 21 de este capítulo.
§ 1271.420 HCT/Ps ofrecidos para la importación.
(a) Salvo lo dispuesto en los párrafos (c) y (d) de esta sección, cuando un HCT/P se ofrezca para la importación, el importador registrado debe notificar, ya sea antes o en el momento de la importación, al director del distrito de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) que tenga jurisdicción sobre el puerto de entrada a través del cual el HCT/P se importa u ofrece para la importación, o el funcionario del distrito que el director designe para actuar en su nombre en la administración y aplicación de esta parte, y deberá proporcionar información suficiente, incluida la información presentada en el sistema de Entorno Comercial Automatizado (ACE) o cualquier otro sistema de intercambio electrónico de datos autorizado por la U.S. Customs and Border Protection Agency, tal y como se exige en la parte 1, subparte D de este capítulo, para que la FDA pueda tomar una decisión de admisibilidad.
(b) Salvo lo dispuesto en los párrafos (c) y (d) de esta sección, un HCT/P ofrecido para importación debe ser mantenido intacto por el importador o consignatario, bajo las condiciones necesarias para prevenir la transmisión de enfermedades contagiosas, hasta que la FDA tome una decisión de admisibilidad. El HCT/P puede ser transportado en cuarentena hasta el destinatario, mientras el distrito de la FDA revisa la documentación que acompaña al HCT/P. Cuando la FDA

tome una decisión sobre la admisibilidad del HCT/P, la FDA lo notificará al importador registrado.
(c) Esta sección no se aplica a los HCT/P reproductivos regulados únicamente bajo la sección 361 de la Ley de Servicios de Salud Pública y las regulaciones de esta parte, y donados por una pareja sexualmente íntima del receptor para uso reproductivo.
(d) Esta sección no se aplica a las células madre/progenitoras de sangre periférica reguladas únicamente bajo la sección 361 de la Ley de Servicios de Salud Pública y las regulaciones de esta parte, excepto que los párrafos (a) y (b) de esta sección se aplican cuando se den circunstancias en las que dichas células madre/progenitoras de sangre periférica importadas puedan presentar un riesgo irrazonable de transmisión de enfermedades transmisibles que indique la necesidad de revisar la información a la que se hace referencia en el párrafo (a) de esta sección.
[69 FR 68687, 24 de noviembre de 2004, modificado en 81 FR 85873, 29 de noviembre de 2016].

§ 1271.440 Órdenes de retención, retirada, destrucción y cese de fabricación.

(a) Al encontrar la agencia que existen motivos razonables para creer que un HCT/P es un HCT/P infractor porque fue fabricado en violación de las regulaciones de esta parte y, por lo tanto, las condiciones de fabricación del HCT/P no proporcionan las protecciones adecuadas contra los riesgos de transmisión de enfermedades contagiosas; o el HCT/P está infectado o contaminado de modo que es una fuente de infección peligrosa para los seres humanos; o un establecimiento infringe las regulaciones de esta parte y, por lo tanto, no proporciona las protecciones adecuadas contra los riesgos de transmisión de enfermedades contagiosas, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) puede tomar una o más de las siguientes medidas:
(1) Entregar a la persona que distribuyó el HCT/P una orden por escrito de que el HCT/P sea retirado y/o destruido, según proceda, y a las personas en posesión del HCT/P de que el HCT/P debe ser retenido hasta que sea retirado por el distribuidor, destruido o eliminado según lo acordado por la FDA, o se confirme la seguridad del HCT/P;
(2) Tomar posesión y/o destruir el HCT/P infractor; o
(3) Notificar al establecimiento una orden de cese de la fabricación hasta que se haya logrado el cumplimiento de los reglamentos de esta parte. Cuando la FDA determine que existen motivos razonables para creer que existe un peligro para la salud, dicha orden será efectiva inmediatamente. En otras situaciones, dicha orden será efectiva después de uno de los siguientes acontecimientos, lo que ocurra más tarde:
(i) Transcurso de 5 días laborables desde la recepción de la orden por parte del establecimiento; o
(ii) Si el establecimiento solicita una audiencia de acuerdo con el párrafo (e) de esta sección y la parte 16 de este capítulo, una decisión en, y de acuerdo con, esos procedimientos.
(b) Una orden escrita emitida conforme al párrafo (a) de esta sección expondrá con particularidad los hechos que justifican la orden.
(c)
(1) Una orden escrita emitida conforme al párrafo (a)(1) de esta sección dispondrá ordinariamente que el HCT/P sea recuperado y/o destruido en un plazo de 5 días laborables a partir de la fecha de recepción de la orden. Tras la recepción de una orden emitida en virtud del párrafo (a)(1) de esta sección, el establecimiento en posesión del HCT/P no debe distribuir o disponer del HCT/P de ninguna manera, excepto para recuperar y/o destruir el HCT/P de acuerdo con las disposiciones de la orden, bajo la supervisión de la FDA.

(2) En lugar del párrafo (c)(1) de esta sección, la persona que reciba la orden por escrito y la FDA podrán acordar otros arreglos para asegurar la correcta disposición del HCT/P. Dichos acuerdos pueden incluir, entre otros, proporcionar a la FDA registros u otra información escrita que garantice adecuadamente que el HCT/P ha sido recuperado, procesado, almacenado y distribuido de conformidad con esta parte y que, salvo lo dispuesto en §§ 1271.60, 1271.65 y 1271.90, se ha determinado que el donante de las células o tejidos para el HCT/P es elegible.
(d) Una orden escrita emitida bajo el párrafo (a)(3) de esta sección especificará las regulaciones con las que usted debe lograr el cumplimiento y ordinariamente especificará las operaciones particulares cubiertas por la orden. Tras la recepción de una orden en vigor emitida en virtud del párrafo (a)(3) de esta sección, no deberá reanudar las operaciones sin la autorización previa por escrito de la FDA.
(e) El destinatario de una orden emitida conforme a esta sección puede solicitar una audiencia de acuerdo con la parte 16 de este capítulo. Para solicitar una audiencia, el destinatario de la orden escrita o el anterior poseedor de dicho HCT/P deberá presentar la solicitud en un plazo de 5 días laborables a partir de la recepción de una orden escrita de retención, retirada, destrucción y/o cese (o en un plazo de 5 días laborables a partir de la posesión por parte de la agencia de un HCT/P en virtud del párrafo (a)(2) de esta sección), de conformidad con la parte 16 de este capítulo. La orden de destrucción se mantendrá en suspenso hasta que se resuelva la solicitud de audiencia. Previa solicitud conforme a la parte 16 de este capítulo, la FDA ofrecerá la oportunidad de una audiencia acelerada para una orden de cese que no haya sido suspendida por el Comisionado de Alimentos y Medicamentos.
(f) La FDA no emitirá una orden para la destrucción de tejido reproductivo según el párrafo (a)(1) de esta sección, ni llevará a cabo ella misma dicha destrucción según el párrafo (a)(2) de esta sección.

ANEXO F

Buenas prácticas de fabricación actuales-Directrices para medicamentos de uso humano
Instalaciones de externalización de compuestos
Según la Sección 503B de la Ley FD&C
Directrices para la industria[1]

Este es un borrador de directriz creado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA o Agencia) sobre el tema de la elaboración de compuestos farmacéuticos. El propósito de esta guía es proporcionar directrices sobre las mejores prácticas de las empresas para la fabricación de cGMP en el ámbito de la elaboración de compuestos farmacéuticos. Las empresas de preparación de compuestos farmacéuticos pueden optar por utilizar un enfoque alternativo si satisface los requisitos de los estatutos y las regulaciones aplicables descritas en estas directrices. Para discutir un enfoque alternativo, póngase en contacto con las autoridades de Prospera ZEDE.

Aunque este borrador de guía fue adaptado de la FDA de EE.UU. con el propósito de establecer las mejores prácticas con la producción cGMP, la autoridad no es la FDA de EE.UU. Prospera contiene la autoridad para todas las industrias reguladas que operan dentro de su jurisdicción ZEDE.

I. INTRODUCCIÓN

Esta guía describe las políticas de la FDA en relación con el cumplimiento de los requisitos de las buenas prácticas de fabricación actuales (BPF) para las instalaciones que componen medicamentos de uso humano y se registran en la FDA como instalaciones de subcontratación en virtud de la sección 503B de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley FD&C). Según la sección 501(a)(2)(B) de la Ley FD&C, un medicamento se considera adulterado si no se produce de acuerdo con las CGMP. Las normativas de la FDA relativas a los requisitos de las CGMP para la preparación de productos farmacéuticos se han establecido en 21 CFR partes 210 y 211. [2]La FDA tiene la intención de promulgar normativas CGMP más específicas para las instalaciones de subcontratación. Hasta que se promulguen estas normativas definitivas, las instalaciones de subcontratación están sujetas a los requisitos CGMP de las partes 210 y 211. Esta orientación establece las condiciones bajo las cuales la FDA generalmente no tiene la intención de tomar medidas reglamentarias contra una instalación de externalización en relación con ciertos requisitos de CGMP en las partes 210 y 211 durante este período provisional. Esta orientación se aplica a los medicamentos compuestos de acuerdo con la sección 503B. Además, esta orientación

[1] Esta guía ha sido preparada por múltiples oficinas del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos y en cooperación con la Oficina de Asuntos Regulatorios de la Administración de Alimentos y Medicamentos.

[2] Los productos farmacéuticos de tomografía por emisión de positrones (PET) están sujetos a las normas CGMP en 21 CFR parte 212 y no están cubiertos por esta guía.

se aplica generalmente a los medicamentos que las instalaciones de externalización re envasan y a los productos biológicos que las instalaciones de externalización mezclan, diluyen o re envasan de acuerdo con la orientación pertinente para las instalaciones de externalización. [3]

Esta guía refleja la intención de la FDA de reconocer las diferencias entre las instalaciones de subcontratación y los fabricantes de medicamentos convencionales, manteniendo al mismo tiempo las normas mínimas necesarias para proteger a los pacientes de los riesgos de los medicamentos compuestos contaminados o de calidad inferior.

Esta guía revisa el borrador de la guía *Buenas prácticas de fabricación actuales - Guía provisional para instalaciones externas de preparación de medicamentos de uso humano según la Sección 503B de la Ley FD&C* publicado en julio de 2014. La Revisión 1 se desarrolló para (1) incluir consideraciones para los productos farmacéuticos compuestos no estériles; (2) diferenciar entre los requisitos aplicables a los productos farmacéuticos compuestos estériles y los productos farmacéuticos compuestos no estériles cuando sea apropiado; (3) incluir cambios relativos a las pruebas de estabilidad, incluida la asignación de una fecha más allá del uso (BUD) como fecha de caducidad, y los requisitos de las pruebas de liberación; y (4) abordar las muestras de reserva y proporcionar orientación sobre los "tiempos en uso". La revisión 2 perfecciona una descripción de las pruebas de eficacia antimicrobiana en la sección III.K. y aclara que la sección C del apéndice B no se aplica a los medicamentos acuosos no estériles no conservados.

En general, los documentos de orientación de la FDA no establecen responsabilidades legalmente exigibles. En su lugar, las directrices describen el pensamiento actual de la Agencia sobre un tema y deben considerarse sólo como recomendaciones, a menos que se citen requisitos reglamentarios o estatutarios específicos. El uso de la palabra *debería* en las directrices de la Agencia significa que se sugiere o recomienda algo, pero no se exige.

II. CGMP PARA INSTALACIONES DE SUBCONTRATACIÓN

A. Actividades de garantía de calidad

Las actividades de garantía de calidad son necesarias para asegurar que se siguen los procedimientos y que se produce un medicamento de calidad (véanse, por ejemplo, §§ 211.22, 211.180, 211.192, 211.198). La Parte 211 (véase, por ejemplo, § 211.22) exige que los productores de medicamentos establezcan una unidad de control de calidad para supervisar diversos aspectos de la producción, incluida la resistencia, así como las actividades de garantía de esterilidad para los productos estériles y de calidad microbiológica para los productos no estériles.

---

[3] Véanse las guías para la industria *Re envasado de determinados medicamentos de uso humano por parte de farmacias y centros de subcontratación* y *Mezcla, dilución o re envasado de productos biológicos fuera del ámbito de una solicitud de licencia biológica aprobada* (guía Biológicos). En la medida en que las políticas de la guía Biologics difieran de esta guía (por ejemplo, las condiciones relativas a la asignación de una fecha de caducidad a los productos biológicos re envasados en función de las pruebas de estabilidad), se aplicarán las políticas descritas en la guía Biologics. La FDA actualiza las orientaciones periódicamente. Para obtener la versión más reciente de una guía, consulte la página web de guías de la FDA en https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents.

La unidad de control de calidad debe ser independiente; es decir, la unidad de control de calidad no debe asumir las responsabilidades de otras unidades de la organización de la instalación de subcontratación, como las que maneja el personal de producción, con el fin de preservar la integridad de las funciones de la unidad de control de calidad. La FDA ha comprobado que las unidades de control de calidad que son independientes de otras operaciones tienen más probabilidades de poder cumplir sus funciones requeridas. [4]La FDA recomienda que la dotación de personal sea adecuada para realizar todas las funciones de control de calidad a un nivel proporcional a la escala de la operación de elaboración de compuestos, incluidos el número y el volumen de los medicamentos elaborados.

Deben establecerse y seguirse procedimientos que describan el papel y las responsabilidades de la unidad de control de calidad (§ 211.22(d)). Los siguientes aspectos de la garantía y el control de calidad son fundamentales para garantizar la calidad de los medicamentos compuestos estériles y no estériles en los centros de externalización.

La unidad de control de calidad es responsable de asegurar que cada lote de producto farmacéutico terminado se somete a muestreo y pruebas para garantizar que cumple las especificaciones adecuadas para su liberación (véanse §§ 211.22(a), 211.165(d)). Para los productos estériles, deben establecerse y seguirse procedimientos que garanticen que para cada lote destinado a ser liberado sin haber completado las pruebas de esterilidad (véase la sección I y el apéndice A), los resultados de las pruebas de esterilidad, una vez disponibles, se revisen y añadan al registro del lote (véase § 211.188).

La unidad de control de calidad debe revisar periódicamente (al menos una vez al año) los registros de las operaciones de composición para evaluar los estándares de calidad de cada medicamento y determinar la necesidad de cambios en las especificaciones o en los procedimientos de control (§ 211.180(e)). Como parte de esta revisión, la unidad de control de calidad debe identificar tendencias y evaluar indicadores de calidad tales como (cuando lo requiera la parte 211):

- Resultados del seguimiento medioambiental.
- Resultados del seguimiento del personal.
- Cuando se utilice agua como componente del medicamento, los resultados de las pruebas del sistema de agua para el agua que se purifica/procesa in situ, o si el agua se compra como componente entrante, los resultados de las pruebas del proveedor o los resultados de las pruebas realizadas por la instalación subcontratada.

[4] La información de las inspecciones de la FDA indica que la mayoría de las instalaciones de externalización mantienen personal en una unidad de control de calidad totalmente separada de las operaciones de elaboración de compuestos. Sin embargo, la FDA reconoce que puede darse una circunstancia extraordinaria en la que una persona de la unidad de control de calidad tenga que participar en otra operación. En tales circunstancias, esa persona sigue siendo responsable de aplicar todos los controles y revisar las operaciones de preparación de compuestos para garantizar que se han cumplido las normas de calidad de las instalaciones, los procesos y los productos. Véase § 211.22.

- Resultados de las pruebas de productos farmacéuticos acabados.

- Todos los rellenos de medios/simulaciones de procesos realizados desde la última revisión.

- Control periódico de las operaciones para garantizar el cumplimiento de los procedimientos y una técnica aséptica adecuada.

- Reclamaciones, discrepancias, fallos y variación del rendimiento.

La unidad de control de calidad es responsable de las investigaciones de discrepancias y fallos y del desarrollo y la supervisión de acciones correctivas eficaces, que también incluyen los cambios necesarios para evitar que se repitan (véanse, por ejemplo, §§ 211.192, 211.180(e)):

- Resultados de pruebas y exámenes, independientemente de la disposición del lote, si procede para evaluar la calidad de los componentes, envases, cierres, materiales en proceso y producto acabado. Ejemplos de dichas pruebas y exámenes incluyen, entre otros, pruebas de esterilidad, niveles de endotoxinas, ensayo de contenido, ensayo de impurezas, materia particulada, tiempo de reconstitución, uniformidad del contenido, pruebas de contenido de conservantes, enumeración microbiana, pruebas para microorganismos específicos y, peso, volumen o recuentos.

- Resultados inesperados (por ejemplo, defectos potenciales) o tendencias.

- Fallos que se producen durante la validación o revalidación. Estos podrían incluir la validación del proceso, la esterilización o los procesos de despirogenación, incluidos los fallos de llenado del medio/simulación del proceso, según proceda.

- Fallos de estabilidad, incluidos los fallos de calidad que se determine que tienen causas distintas a la degradación del medicamento.

- Resultados del control medioambiental y del personal que superen los límites de alerta o de actuación.

- Desviaciones del proceso o averías del equipo que afecten a equipos críticos, como esterilizadores, liofilizadores, peletizadoras, capsuladoras, mezcladoras y homogeneizadores.

- Quejas que indiquen una posible contaminación del producto farmacéutico u otros riesgos potenciales para los pacientes (por ejemplo, producto farmacéutico turbio o turbio, materia/partículas extrañas en productos farmacéuticos inyectables, envases agrietados o con fugas, cambio de color o aspecto, partículas que se desprenden de soluciones orales).

B. Diseño de instalaciones

La Parte 211 establece los requisitos aplicables al diseño de las instalaciones utilizadas en la fabricación, transformación, envasado o conservación de un medicamento (véase, por ejemplo, § 211.42). El diseño de una instalación debe tener en cuenta los productos producidos y debe

proporcionar el nivel de control necesario para evitar las mezclas y la contaminación (§ 211.42).

Las áreas de producción en las que se preparen, conserven, o transfieran componentes, productos farmacéuticos, materiales en proceso, equipos y recipientes o cierres deben estar diseñadas para minimizar el nivel de contaminantes con el fin de evitar microorganismos objetables en productos farmacéuticos no estériles (véase § 211.113(a)) y evitar la contaminación microbiológica de productos farmacéuticos que pretendan ser estériles (véase § 211.113(b)). Las zonas de procesamiento y control deben estar limpias e higiénicas (§211.56).

Consideraciones adicionales para los medicamentos estériles

Las instalaciones de subcontratación deben cumplir los siguientes elementos:

- Los fármacos estériles deben producirse únicamente en salas limpias con una calidad de aire ISO 5 o superior, determinada en condiciones dinámicas (véase la tabla 1 para conocer las normas de clasificación de salas limpias de la Organización Internacional de Normalización (ISO)).

Tabla 1 : Clasificación ISO de las partículas en el aire ambiente*.

Nombre de la clase ISO	Partículas/m3
3	35.2
4	352
5	3,520
6	35,200
7	352,000
8	3,520,000

*Límites en partículas de 0,5 µm y mayores por metro cúbico (ISO actual) medidas en condiciones dinámicas. Adaptado de ISO 14644-1:2015, Salas blancas y entornos controlados asociados-Parte 1. Clasificación de la limpieza del aire por concentración de partículas: Clasificación de la limpieza del aire por concentración de partículas.

- La instalación debe diseñarse y funcionar con una calidad del aire en cascada (por ejemplo, mediante una clasificación del aire y una presurización del aire adecuadas) para proteger la zona ISO 5 (o área crítica[5]). La disposición de la instalación, la separación de las salas y el flujo del proceso deben diseñarse para evitar la entrada de contaminación procedente de zonas y salas adyacentes de menor calidad del aire y para evitar cualquier interrupción del flujo unidireccional HEPA (§ 211.42).

- La clasificación de la limpieza del aire del área que rodea la zona ISO 5 inmediatamente adyacente a la línea de procesado aséptico debe cumplir, como mínimo, las normas ISO 7 en condiciones dinámicas.

[5] Un *área crítica* es un área diseñada para mantener la esterilidad de los materiales estériles. Véase la guía para la industria *Productos farmacéuticos estériles producidos mediante procesamiento aséptico - Buenas prácticas de fabricación actuales*.

- Si se utiliza un aislante[6] , el área circundante debe cumplir, como mínimo, las normas ISO 8 en condiciones dinámicas.

- Si se utiliza una barrera de acceso restringido[7] (por ejemplo, una caja de guantes), el área circundante debe cumplir, como mínimo, las normas ISO 7 en condiciones dinámicas.

- Los medicamentos esterilizados en fase terminal deben producirse en aire de calidad ISO 8 o superior, determinada en condiciones dinámicas.

La zona ISO 5 o área crítica debe estar cualificada (es decir, debe demostrarse que cumple las especificaciones; véanse §§ 211.42, 211.113(b)). La cualificación debe incluir al menos los siguientes estudios y pruebas, cuya realización debe documentarse (véase § 211.113(b)), incluidas las condiciones particulares en las que se realizaron los estudios y pruebas: . [8]

- Deben realizarse estudios de flujo de aire (por ejemplo, un estudio de humo in situ) en condiciones operativas simuladas para evaluar los patrones de flujo de aire debido al riesgo de contaminación del producto expuesto en el área crítica. Estos estudios deben realizarse en el área crítica para demostrar el flujo unidireccional y la acción de barrido por encima y lejos del producto en condiciones dinámicas y deben repetirse cuando se realice cualquier cambio en el área crítica que pueda afectar al flujo de aire.[9] Dado que el control adecuado del flujo de aire es necesario para evitar la contaminación, cualquier indicio de un control deficiente del aire (por ejemplo, no unidireccional, turbulento) debe corregirse antes de su uso (véanse §§ 211.42, 211.113(b)).

- Deben realizarse pruebas periódicas/recertificación HEPA al menos dos veces al año para garantizar que se mantienen el flujo y la calidad de aire adecuados. Estas pruebas deben incluir pruebas de integridad de los filtros HEPA, recuento de partículas y comprobaciones de la velocidad del aire.

- Las velocidades del aire unidireccional deben medirse a 15 cm de la cara del filtro HEPA y a una distancia definida cerca de la superficie de trabajo en la zona ISO 5.

- Si alguna de las unidades ISO 5 portátiles se traslada de un lugar a otro, deberá realizarse una recalificación de la unidad antes de reanudar la preparación de compuestos estériles.

C. Sistemas de control y procedimientos para mantener unas instalaciones adecuadas

[6] Un *aislador* es una unidad descontaminada suministrada con una calidad de aire ISO 5 o superior que proporciona un aislamiento continuo y sin compromisos de su interior respecto al entorno exterior. Para más información, véase también la guía para la industria *Productos farmacéuticos estériles producidos mediante procesamiento aséptico - Buenas prácticas de fabricación actuales*.

[7] Véase la guía para la industria *Productos farmacéuticos estériles producidos mediante procesamiento aséptico - Buenas prácticas de fabricación actuales*.

[8] Además de documentar estas pruebas y estudios, las normas CGMP exigen en general que se documenten otras actividades clave (véase la parte 211, subparte J: Registros e informes).

[9] Puede encontrar información adicional en NSF/ANSI 49-2014 Biosafety Cabinetry: Diseño, Construcción, Rendimiento y Certificación de Campo.

Para evitar la contaminación o las mezclas durante el transcurso de las operaciones, el § 211.42 exige zonas separadas o definidas u otros sistemas de control similares para las operaciones de una instalación.[10] La sección 211.56 exige que se establezcan y sigan procedimientos que asignen la responsabilidad del saneamiento y describan detalladamente los horarios, métodos, equipos y materiales de limpieza que se utilizarán en la limpieza de edificios e instalaciones.

Para las instalaciones de usos múltiples y los equipos no dedicados, deben establecerse y seguirse procedimientos de cambio y limpieza de equipos y utensilios para evitar la contaminación, incluida la contaminación cruzada entre productos (véanse §§ 211.42, 211.67).

También deben establecerse procedimientos de limpieza y desinfección (véanse §§ 211.42, 211.56, 211.67). Las superficies del equipo que entren en contacto con productos farmacéuticos, envases o cierres deben limpiarse a intervalos apropiados para evitar la contaminación (véase § 211.67). Debe evaluarse la idoneidad y eficacia de los agentes y métodos de limpieza, así como la compatibilidad del agente limpiador con las superficies de trabajo aplicables. Se puede confiar en la bibliografía publicada y en los certificados de análisis (COA) del proveedor a la hora de determinar inicialmente la eficacia de los agentes utilizados para limpiar y desinfectar, según sea necesario, las superficies de la instalación y del equipo, siempre que se sigan los procedimientos de limpieza del proveedor. Las fechas de caducidad de
Los agentes de limpieza y desinfección deben vigilarse estrechamente y las soluciones caducadas deben ser
descartado.

Para la producción de medicamentos no estériles, el agua utilizada como agente de enjuague final para cualquier equipo o utensilio que entre en contacto directo con el medicamento debe cumplir los requisitos del Agua Purificada, USP, o normas de calidad superiores. [11]

Si se manipulan medicamentos en polvo, deben establecerse y seguirse procedimientos para gestionar adecuadamente el riesgo de contaminación cruzada (véase § 211.100). Esto es especialmente importante si el polvo es citotóxico o altamente sensibilizante. La FDA recomienda la segregación física de las zonas en las que los medicamentos en polvo estén expuestos al medio ambiente. Para los productos de penicilina, se requiere una instalación separada (véase § 211.42(d)). Sin embargo, la FDA ha aclarado que puede no ser necesario disponer de edificios separados, siempre que la operación de fabricación en la que intervenga la penicilina esté aislada (es decir, completa y exhaustivamente separada) de las zonas en las que se fabriquen productos

[10] Por ejemplo, esto sería especialmente crítico cuando se utilizan polvos, ya que las partículas de polvo pueden ser transportadas por el aire y contaminar otras zonas, a menos que el flujo de aire esté diseñado para contener dichas partículas.

[11] Consulte la *Guía de inspecciones de sistemas de agua de gran pureza* de la FDA en https://www.fda.gov/inspections-compliance- enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/high-purity-water-system-793.

sin penicilina.[12] Para los productos betalactámicos sin penicilina, la FDA recomienda una separación completa y exhaustiva de otros productos.[13] Además, deben establecerse controles apropiados relacionados con el movimiento de equipos, productos y personal para evitar la contaminación cruzada de productos no betalactámicos.

En general, los procesos y procedimientos de una instalación de subcontratación deben minimizar los riesgos de contaminación que plantean, por ejemplo, el número y la complejidad de las manipulaciones, el número de operaciones y puestos de trabajo simultáneos y la puesta en escena de los materiales utilizados en el proceso.

Consideraciones adicionales para los medicamentos estériles

Los filtros HEPA deben estar cualificados para proporcionar una calidad de aire adecuada y someterse periódicamente a mantenimiento y pruebas para garantizar la calidad de aire prevista. Los filtros HEPA descoloridos, sucios o dañados deben repararse o sustituirse.

La temperatura y la humedad deben mantenerse en las zonas de salas limpias; estos controles son fundamentales para reducir el crecimiento microbiológico (véase § 211.46). Debe establecerse una especificación para la humedad teniendo en cuenta que una humedad más alta favorece el crecimiento microbiano, mientras que una humedad demasiado baja puede causar problemas de electricidad estática (lo que puede ser especialmente problemático cuando se trabaja con polvos) y puede provocar un aumento de las partículas. Las especificaciones de temperatura y humedad de las salas limpias deben mantenerse únicamente a través del sistema central de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) de la instalación; no deben utilizarse dispositivos periféricos como (des)humidificadores y acondicionadores de aire autónomos porque generan partículas en el aire, son fuentes de agua y pueden albergar microorganismos. Como cuestión científica, un sistema de control ambiental debe incluir el establecimiento de límites de diferencial de presión (véase § 211.42), y los sistemas de control deben incluir alarmas incorporadas para detectar las desviaciones. Un sistema de control adecuado incluye la vigilancia de los diferenciales de presión, humedad y temperatura durante la producción y la adopción de medidas rápidas para corregir las condiciones adversas, que son actividades necesarias para prevenir la contaminación durante la elaboración aséptica (véanse §§ 211.42, 211.46, 211.58). Si una condición problemática no puede corregirse inmediatamente, la producción debe detenerse hasta que se haya corregido. Independientemente de si se detiene la producción o se permite que continúe, debe evaluarse el impacto de cualquier excursión sobre el producto que ya está en proceso. Entre otros requisitos de § 211.192, debe investigarse cualquier discrepancia inexplicable, cuyos resultados deben documentarse.

---

[12] Preámbulo de la norma final, "Buenas prácticas actuales de fabricación en la fabricación, el procesamiento, el envasado o la conservación". 43 FR 45014, en 45038 (29 de septiembre de 1978).

[13] Véase la guía para la industria *Medicamentos betalactámicos sin penicilina: Un marco de CGMP para prevenir la contaminación cruzada*.

Los procedimientos de control deben exigir la documentación e investigación de cualquier caso en el que se produzca una pérdida de presión positiva en la sala blanca durante la producción real, así como la documentación de los lotes afectados y las medidas correctoras adoptadas. Estas comprobaciones deben realizarse con regularidad según un calendario que tenga en cuenta el entorno, como el uso de un aislador frente a un proceso menos protegido, y los resultados deben registrarse en registros y evaluarse con respecto a los límites de alerta y acción preespecificados en cada comprobación.

Además de los requisitos de los §§ 211.42 y 211.56, la FDA recomienda que las instalaciones de subcontratación se aseguren de que las rejillas de ventilación y el flujo de aire no estén obstruidos -por ejemplo, por equipos de gran tamaño- de forma que puedan comprometer las operaciones asépticas. El equipo que no sea necesario para las operaciones específicas que se lleven a cabo en la sala blanca no deberá almacenarse en ella.

Los procedimientos de limpieza y desinfección de las áreas/unidades ISO 5 deben incluir instrucciones detalladas para limpiar y desinfectar de forma sistemática y adecuada las superficies de difícil acceso. Un sistema de limpieza y desinfección de todas las áreas críticas para producir condiciones asépticas incluye desinfectantes esporicidas y otros desinfectantes y toallitas estériles sin pelusa (véase § 211.42). Los procedimientos deben describir los métodos y el calendario de limpieza (véanse §§ 211.42, 211.56, 211.67, 211.182) y deben incluir el uso de desinfectantes esporicidas en el área ISO 5 y otras áreas clasificadas de forma regular.

El agua utilizada como agente de limpieza o enjuague para cualquier equipo o utensilio que no vaya a ser posteriormente desinfectado o esterilizado y despirogenado debe ser estéril (véase § 211.113(b)). El agua purificada, USP, se considera aceptable para su uso con equipos o utensilios que vayan a ser esterilizados y despirogenados.

Basándose en los resultados de la vigilancia ambiental (véase la sección D más adelante), el programa de desinfección debe revisarse si hay indicios de que la frecuencia de la desinfección o los métodos o el tipo de desinfectante(s) utilizado(s) son inadecuados para garantizar unas superficies adecuadamente limpias (véanse §§ 211.42, 211.56, 211.67, 211.113). La realización de pruebas de eficacia del desinfectante puede ser útil para orientar la revisión del programa de desinfección en tales casos.

Las superficies críticas de los equipos que entran en contacto con productos farmacéuticos estériles, envases y cierres deben esterilizarse a intervalos apropiados (véase § 211.67); la desinfección por sí sola no es suficiente (véase la sección E más adelante). Los equipos y suministros desechables de un solo uso que se compran pre esterilizados y despirogenados y se desechan después de un uso no necesitan volver a esterilizarse.

D. Vigilancia medioambiental y del personal

La frecuencia y los métodos de control y seguimiento medioambiental y del personal deben ser proporcionales al riesgo para la calidad del producto. Por ejemplo, en el caso de los medicamentos no estériles, los de base acuosa presentan el mayor riesgo microbiológico para los pacientes. En consecuencia, el control del sistema de agua y del medio ambiente para la producción de fármacos no estériles acuosos debe realizarse con mayor frecuencia que para los fármacos no estériles no acuosos. Durante la producción de medicamentos no estériles acuosos, la temperatura y la humedad deben controlarse diariamente y el aire ([14] viable y partículas no viables) y las superficies (partículas viables) deben controlarse periódicamente (por ejemplo, al menos trimestralmente). Los entornos asépticos de producción de medicamentos estériles deben vigilarse al menos diariamente durante la producción. También puede ser necesaria la vigilancia de los residuos del producto para garantizar que el programa de limpieza es eficaz o que se mantiene la contención, con una mayor frecuencia de vigilancia y sensibilidad de los métodos cuando la contaminación suponga un riesgo mayor, como cuando se producen materiales citotóxicos o altamente sensibilizantes.

[14] Una *partícula viable* consiste en, o soporta, uno o más microorganismos vivos (véase ISO 14644-6:2007, Salas blancas y entornos controlados asociados-Parte 6: Vocabulario).

Consideraciones adicionales para los medicamentos estériles

21 CFR 211.42(c)(10)(iv) exige el establecimiento de un sistema de control de las condiciones ambientales en las áreas de procesamiento aséptico, y §§ 211.113(b) y 211.28(a) exigen que las prácticas de saneamiento del personal y el uso de batas sean aceptables y cualificados para las operaciones que realizan. Por ejemplo, los procedimientos de uso de batas deben garantizar que no haya piel expuesta en el personal que participe en cualquier actividad de producción en el área ISO 5 o que pueda afectar directamente a la misma. [15]
Deben establecerse y seguirse los procedimientos de control del entorno y del personal para detectar la presencia de partículas viables y no viables, tal y como se describe aquí.

Las operaciones y los procedimientos escritos apropiados diseñados para prevenir la contaminación microbiana incluyen un programa bien definido y documentado para el control del medio ambiente que evalúe las posibles vías de contaminación microbiana del medicamento humano que puedan surgir del aire, las superficies, el proceso, el funcionamiento y las prácticas del personal (véanse §§ 211.42(c)(10)(iv), 211.100, 211.113(b)). El programa debe contener un componente o componentes de detección apropiados para verificar el estado de control del medio ambiente. Sin embargo, el equipo de control ambiental no debe interferir con las operaciones asépticas (por ejemplo, los instrumentos no deben interferir con los patrones de flujo de aire validados y apropiados). En particular, el programa deberá:

- Cubrir todos los turnos de producción e incluir la supervisión durante las condiciones normales de producción.
- Incluya al menos un control diario de la zona ISO 5 durante las operaciones.
- Establezca límites de alerta y actuación y respuestas adecuadas cuando se produzcan desviaciones.
- Describa el uso del muestreo (por ejemplo, placas de contacto, hisopos, muestreadores activos de aire), los límites de alerta y acción y las respuestas, y los métodos de prueba (por ejemplo, medios, tiempos de exposición de las placas, tiempos de incubación y temperaturas) que están diseñados para detectar contaminantes medioambientales, incluidos los cambios en el tipo y la cantidad de microflora, y la justificación científica de los métodos de prueba seleccionados.
- Estar respaldados por una justificación científica de los lugares de muestreo, basada en el riesgo, y de los métodos de muestreo, que puede basarse en el riesgo y en la literatura revisada por expertos.
- Investigue los resultados que excedan los límites establecidos o demuestren tendencias adversas; determine el impacto en el producto y ejecute las acciones apropiadas.

El seguimiento del personal debe:

[15] Consulte la guía para la industria *Productos farmacéuticos estériles producidos mediante procesamiento aséptico - Buenas prácticas de fabricación actuales* para obtener más recomendaciones sobre el uso de batas.

- Incluya un programa rutinario para la supervisión diaria/por turnos de los guantes de los operarios y un calendario adecuado para la supervisión de otros lugares críticos de la bata (por ejemplo, las mangas de la bata para el trabajo en capucha) durante o inmediatamente después de la finalización de las operaciones asépticas. La supervisión debe tener lugar antes de la desinfección planificada para que se evalúen las condiciones reales de funcionamiento.

- Establezca y justifique límites basados en la criticidad de la operación en relación con el riesgo de contaminación del producto.

- Exige una investigación de los resultados que superen los niveles establecidos o demuestren una tendencia adversa, una determinación del impacto sobre la garantía de esterilidad de los productos acabados destinados a ser estériles, y el desarrollo y ejecución de las acciones correctivas apropiadas.

Si los medios microbiológicos utilizados en la realización de pruebas, incluido el control medioambiental y del personal, no se adquieren a un proveedor cualificado,[16] los procedimientos de la instalación de externalización o del laboratorio contratado deben establecer la validez de cada medio, incluido su potencial de crecimiento. La unidad de control de calidad de una instalación de externalización que opte por confiar en un laboratorio contratado para cualquiera de las tareas descritas en esta sección de la guía debe garantizar la existencia, adecuación y aplicación de los procedimientos del laboratorio contratado (véanse §§ 200.10 211.22, 211.160).

E. Equipamiento

Varias disposiciones de la parte 211 abordan los controles sobre el equipo utilizado para elaborar compuestos (véanse §§ 211.63, 211.65, 211.67, 211.68).

El equipo (mecánico, electrónico o automatizado) debe calificarse como capaz de realizar las funciones u operaciones previstas antes de su primer uso, y deben establecerse y seguirse procedimientos para la calibración y el mantenimiento rutinarios (véase § 211.68). Las superficies de los equipos que entren en contacto con componentes, materiales en proceso o medicamentos no deben ser reactivas, aditivas o absorbentes de forma que alteren la calidad del medicamento (véase § 211.65). El equipo debe diseñarse y ubicarse para facilitar las operaciones, la limpieza y

[16] Un proveedor podría cualificarse siguiendo las recomendaciones para la cualificación de proveedores de componentes de la sección
III.G.1. de esta guía. Específicamente, la instalación de subcontratación debe tener un acuerdo de calidad con cada proveedor y hacer que el acuerdo de calidad esté disponible para su revisión a petición de la FDA. Cada acuerdo de calidad debe incluir, como mínimo una descripción de las pruebas realizadas antes de que un lote sea liberado y enviado a la instalación de externalización y los resultados cuantitativos (o cualitativos, si procede) específicos de un lote representativo que se proporcionarían en cada COA; ejemplos de registros de pruebas (como la promoción del crecimiento) que el proveedor genera al realizar las pruebas de liberación antes de enviar cada lote a la instalación de externalización; una descripción del embalaje, el etiquetado, los precintos a prueba de manipulaciones y otras características utilizadas para garantizar la integridad del paquete mientras los medios adquiridos están en distribución; y un compromiso de que el proveedor notificará a la instalación de externalización si se identifica algún problema con la calidad de los medios ya enviados a la instalación de externalización.

el mantenimiento, y el equipo puede requerir desinfección o esterilización para evitar la contaminación (véanse §§ 211.63, 211.67).

Las instalaciones de subcontratación pueden optar por utilizar equipos desechables de un solo uso (por ejemplo, tubos de transferencia y recipientes de almacenamiento temporal), lo que reduce la necesidad de limpieza entre diferentes lotes y la posibilidad de contaminación (véase § 211.67). El equipo desechable de un solo uso debe inspeccionarse en busca de daños o contaminación después de su uso. La idoneidad del equipo desechable de un solo uso para su uso en el procesamiento puede determinarse mediante el uso de un COA válido del proveedor en lugar de pruebas o exámenes por parte de la instalación subcontratada (véanse §§ 211.65, 211.113). Además, deberá verificarse la integridad del embalaje del equipo desechable de un solo uso en el momento de su recepción antes de su uso.

Consideraciones adicionales para los medicamentos estériles

El equipo que entra en contacto con el medicamento debe ser evaluado para garantizar su idoneidad para el uso previsto, incluyendo la esterilidad y limpieza en el momento de su uso (véanse §§ 211.65, 211.67(a)). Para los límites de esterilidad y endotoxinas, se puede utilizar un COA válido en lugar de las pruebas realizadas por la instalación subcontratada para los equipos desechables de un solo uso (véanse §§ 211.65, 211.113).

Si la instalación de subcontratación no utiliza equipo desechable de un solo uso pre esterilizado y despirogenado (por ejemplo, filtros, tubos de transferencia, recipientes de retención temporal), el equipo debe esterilizarse y despirogenarse antes de su uso mediante procesos que hayan sido validados[17] (véanse §§ 211.65, 211.67(a) y (b), 211.100, 211.113).

F. Envases y cierres

Los controles de los envases y cierres en los que se envasa el medicamento compuesto son fundamentales para garantizar la calidad de los medicamentos compuestos y se espera que sean aplicados por los centros de externalización (véanse §§ 211.80, 211.82, 211.84, 211.87, 211.94, 211.113).

Deben establecerse criterios científicamente sólidos y apropiados[18] para los envases y cierres, con el fin de garantizar que los envases y cierres del producto farmacéutico utilizados para los medicamentos compuestos sean adecuados para cada medicamento en particular para el que se vayan a utilizar (véase § 211.160(b)). Como parte del proceso de selección, deben realizarse pruebas del sistema de envase-cierre del medicamento en las condiciones de almacenamiento propuestas para el producto terminado, con el fin de verificar su capacidad para cumplir las especificaciones de calidad establecidas del medicamento terminado durante el periodo de caducidad (véanse §§ 211.94, 211.166). Las pruebas deben realizarse de nuevo si se cambia la especificación del fabricante del envase o del cierre (véanse §§ 211.94, 211.166). Deben establecerse procedimientos adecuados para probar o verificar las pruebas, según corresponda, de los recipientes y cierres antes de su uso para determinar si cumplen los criterios de uso; las pruebas y los resultados deben documentarse (véanse §§ 211.84(d)(3), 211.184). Cada lote de

[17] Un proceso ha sido validado si se ha demostrado y documentado que consigue de forma consistente el resultado deseado cuando se realiza en condiciones definidas.

[18] Para los productos farmacéuticos estériles, consulte la guía para la industria *Productos farmacéuticos estériles producidos mediante procesamiento aséptico - Buenas prácticas de fabricación actuales* para conocer los métodos y criterios de prueba recomendados.

envases y cierres debe ser examinado para verificar su identidad y probado para asegurar su conformidad con las especificaciones apropiadas antes de su uso (véase § 211.84(d)).

Los recipientes y los cierres deben manipularse y almacenarse para protegerlos del riesgo de contaminación y deben examinarse y limpiarse para evitar la introducción de contaminación (véanse §§ 211.80, 211.82, 211.84, 211.94).

Si los envases o los cierres se almacenan durante largos periodos en ausencia de la fecha de caducidad del proveedor o del periodo de uso establecido, o si se exponen al aire, al calor o a otras condiciones que puedan afectar negativamente al envase o al cierre del medicamento, los envases y los cierres deben volver a probarse o examinarse para comprobar su integridad y aptitud para el uso antes de que se utilicen (véase § 211.87).

Consideraciones adicionales para los medicamentos estériles

Los envases y cierres que entran en contacto con el medicamento deben ser evaluados para garantizar su idoneidad para el uso previsto, incluso para asegurar su esterilidad y limpieza en el momento de su uso (véanse §§ 211.80, 211.84(d)(6)).

Por lo general, la FDA no tiene intención de tomar medidas reglamentarias contra una instalación de externalización en relación con la identificación o las pruebas de cada lote de envases y cierres si (1) para un medicamento terminado destinado a ser estéril, el proveedor certifica y etiqueta el material como listo para usar, estéril y no pirogénico; (2) se verifica la integridad del envase del proveedor en el momento de la recepción antes de su uso; y (3) se revisa el COA válido proporcionado por el proveedor para verificar que se representa que el producto cumple las especificaciones requeridas establecidas por la instalación de externalización, incluidas la esterilidad y la despirogenación. Cualquier envase o cierre que no cumpla los requisitos de aceptación debe rechazarse o no utilizarse hasta que sea apto para su uso (véanse §§ 211.84(d) y (e)).

Si el centro de subcontratación no utiliza envases y cierres pre esterilizados y despirogenados (por ejemplo, viales, jeringas), los envases y cierres deben esterilizarse y despirogenarse antes de su primer uso mediante procesos que hayan sido validados (véase § 211.94(c)).

Deben establecerse procedimientos para el almacenamiento, si procede, de los recipientes o cierres esterilizados de forma que se evite la contaminación y se mantenga la esterilidad (véanse §§ 211.80(a) y (b)). Por ejemplo, deberán establecerse salvaguardias para garantizar que los recipientes y los cierres no se contaminen cuando se mantengan para su uso en zonas en las que se reciban, desembalen y almacenen otros materiales.

Los envases o cierres que se compran como estériles no deben utilizarse después de la fecha de caducidad del proveedor sin que se hayan realizado pruebas o exámenes para verificar que se ha mantenido la integridad del envase o del cierre (véase § 211.87). Una vez que el envase primario pre esterilizado ha sido violado, debe permanecer bajo la campana o en el área ISO 5 hasta que se utilicen los envases o cierres. Cuando proceda, los envases o cierres que se retiren del área ISO 5 pueden utilizarse para la producción estéril después de la re esterilización mediante un proceso validado (que también debe establecer que se mantiene la integridad del envase o cierre) o utilizarse para productos farmacéuticos que no requieran un envase o cierre esterilizado (§§ 211.84, 211.87, 211.94).

G. Componentes

Se requieren controles sobre la fuente y la calidad de los componentes (§§ 211.82, 211.84, 211.87, 211.113). Cuando se fabrican productos farmacéuticos estériles, un aspecto de dichos controles es la consideración de si los componentes entrantes no son estériles. Los siguientes controles se consideran críticos para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos compuestos y se espera que sean implementados por las instalaciones de subcontratación.

Deben establecerse especificaciones científicamente sólidas y apropiadas para los componentes utilizados en cada producto farmacéutico (véase § 211.160(b)). Las especificaciones científicamente sólidas y apropiadas incluyen aquellas que abordan los atributos necesarios para garantizar la calidad del producto farmacéutico terminado y son apropiadas para el uso previsto

del producto farmacéutico, incluida la vía de administración, tal como se especifica en las instrucciones de uso. Por lo general, una especificación debe ajustarse al modelo descrito en la guía de la ICH para la industria *Especificaciones Q6A: Procedimientos de ensayo y criterios de aceptación para nuevas sustancias medicamentosas y nuevos productos farmacéuticos: Sustancias Químicas*. Una especificación debe incluir como mínimo las pruebas descritas en la sección 3.2 de ICH Q6A, "Pruebas/Criterios universales". También pueden considerarse otros atributos específicos de la forma farmacéutica (véase la sección 3.3, "Pruebas/criterios específicos", de ICH Q6A). Los atributos pueden incluir la identidad, la potencia, la pureza, el tamaño de las partículas, la esterilidad, el nivel de endotoxinas bacterianas, la uniformidad del contenido, la enumeración microbiana, las pruebas para microorganismos específicos u otras características que puedan afectar a la calidad del medicamento final.

Para poder acogerse a las exenciones previstas en la sección 503B de la Ley FD&C, cada sustancia farmacéutica a granel utilizada en la elaboración de compuestos debe ir "acompañada de un certificado de análisis válido" (sección 503B(a)(2)(D)). La FDA interpreta esta disposición en el sentido de que *cada lote* de una sustancia farmacéutica a granel vaya acompañado de un COA válido.[19] La FDA recomienda que el COA se ajuste al modelo descrito en ICH Q6A.[20] Además, para poder acogerse a las exenciones previstas en la sección 503B de la

Ley FD&C, la sustancia farmacéutica a granel debe ser fabricada por un establecimiento registrado según la sección 510 de la Ley FD&C (sección 503B(a)(2)(C) de la Ley FD&C).

Cada envío de cada lote de componentes debe probarse para verificar su identidad y evaluarse su conformidad con las especificaciones apropiadas antes de su uso (véase § 211.84). Los componentes no deben utilizarse más allá de la fecha de caducidad (o de repetición de pruebas) indicada por el proveedor. Si el componente no tiene una fecha de caducidad, el proveedor debe proporcionar la fecha o se deben realizar pruebas para establecer una fecha de caducidad.

Los componentes que no sean productos farmacéuticos acabados aprobados (tanto los ingredientes farmacéuticos activos (API) como los ingredientes inactivos) deben ser analizados para verificar su identidad y evaluados para determinar su conformidad con las especificaciones apropiadas y, si es necesario y dependiendo del uso previsto, analizados para determinar el nivel de endotoxinas y la carga biológica antes de su uso en la elaboración de compuestos (véase § 211.84). Como se describe en § 211.84(d)(2), en lugar de probar cada envío de cada ingrediente,

[19] En determinadas condiciones, se puede confiar en un COA válido para minimizar las pruebas de los componentes entrantes (véase § 211.84).

[20] El COA debe estar en inglés o debe traducirse al inglés para facilitar su uso por parte del centro de subcontratación y su revisión por parte de la FDA en una inspección si fuera necesario.

se puede aceptar y evaluar el COA de un proveedor para determinar si se puede utilizar el lote, siempre que se cumplan las siguientes condiciones (véase también la Figura 1 a continuación):

- La fiabilidad de los análisis del proveedor se ha establecido a intervalos apropiados y mediante los pasos adecuados para:
    - Confirme los resultados de las pruebas del proveedor para aquellas pruebas relevantes para las especificaciones establecidas para el medicamento compuesto.
    - Confirme que el ingrediente cumple la monografía aplicable de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) o del Formulario Nacional (NF), si existe. [21]

  Dichas medidas pueden incluir, entre otras, pruebas de confirmación y auditorías a distancia de los procedimientos del proveedor.

  La FDA recomienda que estos pasos se lleven a cabo con una frecuencia no inferior a la anual para los API y cada 2 años para otros componentes.

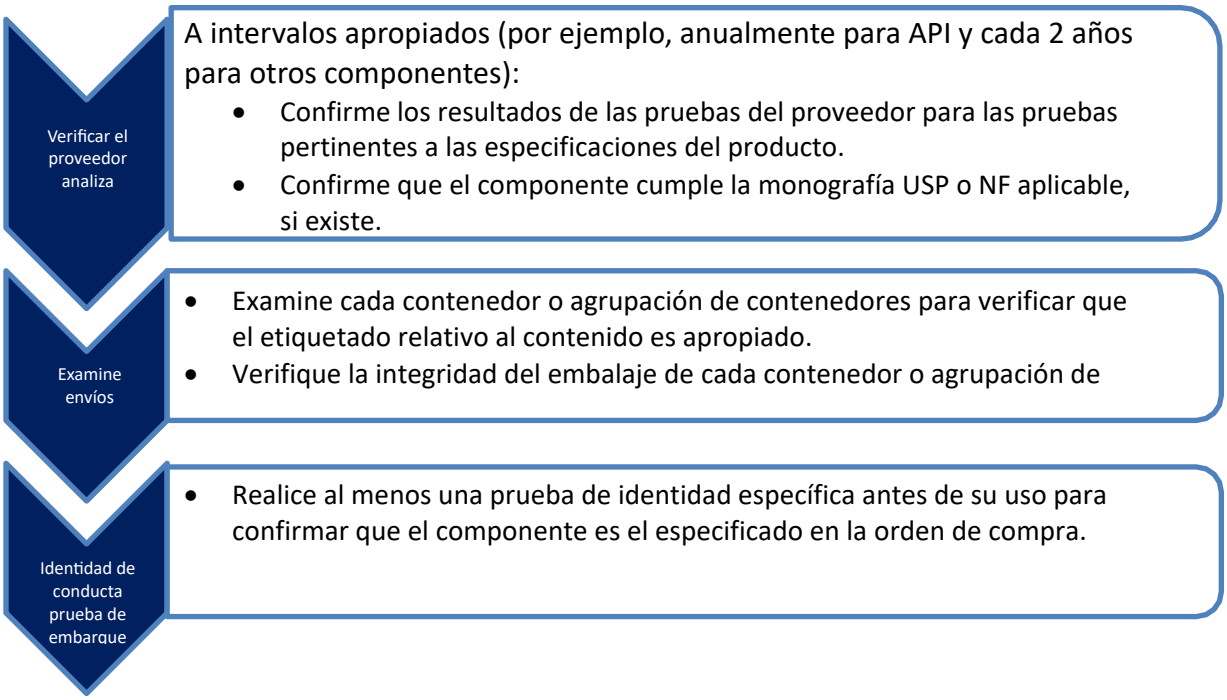
- Se ha realizado al menos una prueba de identidad específica antes de su uso para confirmar que el componente es el especificado en la orden de compra.

Además, como exige § 211.82(a):

- Cada recipiente o agrupación de recipientes de componentes debe examinarse para verificar el etiquetado apropiado en relación con el contenido.
- La integridad del embalaje del envío debe verificarse en el momento de la recepción antes de su utilización.

Figura 1: Utilización del COA de un proveedor en lugar de las pruebas*.

[21] Los componentes, tanto las sustancias farmacéuticas a granel como otros ingredientes, utilizados en la elaboración de compuestos deben cumplir las normas de la monografía USP o NF aplicable, si existe tal monografía, para poder acogerse a las exenciones previstas en la sección 503B de la Ley FD&C (véanse las secciones 503B(a)(2)(B) y (a)(3)).



* Véanse §§ 211.84(d)(2) y 211.82(a).

La aceptación de lotes entrantes de componentes no estériles (incluida el agua) para su uso en medicamentos estériles debe incluir pruebas microbianas y de endotoxinas y cumplir los límites adecuados para el uso previsto del medicamento (véase § 211.84(d)(6)). Por lo general, la FDA no tiene intención de tomar medidas reglamentarias contra una instalación de externalización en relación con la ausencia de dichas pruebas para el agua si ésta se compra y se certifica como estéril y no pirogénica y si va acompañada de un COA válido; sin embargo, el tipo de agua comprada debe ser apropiado para su uso previsto (por ejemplo, agua estéril para inyección, USP) (§ 211.84). La calidad del agua producida in situ y utilizada como ingrediente o coadyuvante de elaboración debe analizarse regularmente, utilizando métodos validados, en el punto de uso para verificar la calidad microbiana aceptable, la calidad química y los límites de endotoxinas (§§ 211.84, 211.160). Los criterios de aceptación deben estar de acuerdo con los especificados en la monografía USP respectiva y ser apropiados para el uso previsto del producto.

Cualquier componente que no cumpla los requisitos de aceptación deberá ser rechazado (véase § 211.84(e)).

Los componentes deben volver a someterse a pruebas o exámenes para comprobar su identidad, resistencia, calidad y pureza después de un almacenamiento prolongado o tras su exposición al aire, al calor o a otras condiciones que puedan afectar negativamente al componente (véase § 211.87). Sin embargo, las pruebas adicionales son innecesarias si cada lote de componentes se almacena en las condiciones de almacenamiento etiquetadas del proveedor, se utiliza dentro de la fecha de reexamen o caducidad establecida (es decir, según lo etiquetado, según lo proporcionado por el proveedor o según lo determinado por la instalación de subcontratación) y se protege de la contaminación cuando se retiran partes del lote (véase § 211.187).

1. *Política reglamentaria relativa a las pruebas de cualificación de los proveedores de componentes*

Por lo general, la FDA no tiene intención de adoptar medidas reglamentarias contra una instalación de subcontratación en relación con las pruebas adicionales para confirmar el COA del proveedor en virtud de § 211.84(d)(2) si la instalación de subcontratación celebra un acuerdo de calidad con cada proveedor de cada componente, pone el acuerdo de calidad a disposición para su revisión a petición de la FDA, y cada acuerdo de calidad incluye, como mínimo:

- Una descripción de las pruebas realizadas antes de que un lote de componentes se libere y envíe a la instalación de subcontratación y los resultados cuantitativos (o cualitativos, si procede) específicos de un lote representativo que se facilitarían en cada COA.

- Ejemplos de registros de pruebas, como cromatogramas y espectrogramas, que el proveedor del componente genera al realizar las pruebas de liberación antes de enviar cada lote de componente a la instalación de subcontratación.

- Una descripción del envasado, el etiquetado, los precintos a prueba de manipulaciones y otras características utilizadas para garantizar la integridad del envase mientras el componente adquirido está en distribución.

- Un compromiso de que el proveedor de componentes notificará a la instalación de subcontratación si alguna de las pruebas realizadas para generar el COA de liberación se modifica significativamente (por ejemplo, cambio en el principio de funcionamiento de un método de prueba).

- Un compromiso de que el proveedor de componentes notificará a la instalación de subcontratación en circunstancias específicas, incluyendo, pero no limitándose a un cambio en las especificaciones o la identificación de un problema con la calidad de un componente ya enviado a la instalación de subcontratación.

- Un compromiso de que el proveedor, si no es el fabricante del componente original, garantice el pedigrí del componente a la instalación de subcontratación, incluyendo:

    - Una descripción de los requisitos de cualificación y auditoría del proveedor para cada fabricante al que compre componentes.

    - Una descripción de los controles de autenticación de la cadena de suministro que el proveedor ha implantado para verificar que, antes de su recepción, cada componente se transporta a través de canales conocidos y preestablecidos.

2. *Política reglamentaria relativa a las pruebas para el producto acabado que se utilizará como material de base para la transformación*

Por lo general, la FDA no tiene intención de adoptar medidas reglamentarias contra una instalación de subcontratación en relación con la identificación o las pruebas de cada lote de un producto conforme a § 211.84 que se vaya a utilizar como material de partida y sea un medicamento humano terminado aprobado si se cumplen todas las condiciones siguientes:

- El producto se compró directamente a un fabricante registrado y listado en la FDA según

la sección 510 de la Ley FD&C y no ha sido re envasado ni alterado de otro modo desde su fabricación inicial, o el producto se compró a un distribuidor que certifica que no ha sido re envasado ni alterado de otro modo desde su fabricación inicial.

- La etiqueta de cada lote del producto ha sido examinada para verificar que el producto cumple las especificaciones requeridas antes de su uso.

- Ninguna parte de la parcela ha sido objeto de una retirada por motivos que la hagan inadecuada para su uso.

- Se ha verificado la integridad del embalaje del envío en el momento de su recepción antes de utilizarlo.

H. Controles de producción y procesos

Los controles de producción y proceso son necesarios cuando se produce cualquier medicamento (véase, por ejemplo, 211.22, 211.25, 211.28, 211.100, 211.111, 211.113, 211.188, 211.192).

Deben diseñarse y seguirse procedimientos escritos para los controles de producción y proceso que garanticen la producción consistente de un medicamento que cumpla con las normas aplicables de identidad, potencia, calidad y pureza (véase § 211.100). Estos controles tienen por objeto garantizar rendimientos constantes; los lotes que no alcancen el rendimiento teórico deben ser investigados (véanse §§ 211.186, 211.192). El grado de control lote por lote sobre los atributos del producto o los parámetros del proceso debe ser proporcional al riesgo de dichos atributos y parámetros para el proceso y el producto. Estos procedimientos deben garantizar documentalmente que todos los parámetros clave del proceso están controlados y que cualquier desviación de los procedimientos está justificada.

Antes de su uso en la producción, el equipo, los componentes, los envases y los cierres deben examinarse visualmente para detectar indicios de daños, degradación o contaminación.

Los registros de lotes deben proporcionar una documentación completa de la producción de cada lote de un medicamento (véase § 211.188).[22] La producción real del lote (rendimiento) debe compararse con la producción prevista (calculada) para cada medicamento (véase § 211.103). Si la producción real es diferente de la prevista después de tener en cuenta el muestreo y las pérdidas conocidas del proceso, este hallazgo debe considerarse un indicador de un problema potencial con la producción y debe investigarse (§ 211.192). Debe establecerse un nivel de aceptación para la producción real que garantice la coherencia entre lotes. El incumplimiento de los criterios de aceptación y de las normas de producción debe investigarse antes de tomar la decisión de disposición del lote y puede requerir que el lote sea rechazado (véanse §§ 211.165, 211.192).

Consideraciones adicionales para los medicamentos estériles

[22] Para las operaciones asépticas que tienen lugar en una campana, un registro contemporáneo al registro de lote es aquel que se produce lo antes posible tras la finalización de esa operación unitaria.

1. Controles generales de producción y procesos

Si un producto farmacéutico destinado a ser estéril no se esteriliza de forma terminal, debe haber un paso de esterilización validado, como la filtración estéril (véase § 211.113(b)), y es fundamental que el paso de esterilización se produzca tan cerca del llenado en el envase del producto final como sea factible.

Debe controlarse el contenido microbiológico (carga biológica) de los artículos y componentes que se esterilizan posteriormente. Si los materiales se almacenan o retienen durante el procesamiento (por ejemplo, antes de la esterilización, después de la esterilización, antes del llenado del envase), deben establecerse los tiempos de almacenamiento o retención (véanse §§ 211.110(c), 211.111). Los tiempos de retención en la fase de producción de un medicamento deben ser limitados, verificados mediante pruebas y basados en la comprensión del riesgo asociado de aumento de la carga biológica y la endotoxina. Las evaluaciones de los tiempos de retención pueden realizarse como parte del proceso de validación de la garantía de esterilidad (véanse §§ 211.111, 211.113(b), 211.160). Además, los materiales en proceso, como las soluciones madre a granel, deben almacenarse en equipos que protejan y no afecten a la calidad del medicamento más allá de sus especificaciones establecidas (véanse §§ 211.65, 211.113(b)).

2. Esterilización de productos farmacéuticos

a. Esterilización terminal

Para los productos farmacéuticos estériles que se esterilizan de forma terminal, debe demostrarse al menos un nivel de garantía de esterilidad de 10^{-6} en estudios de validación durante el desarrollo del proceso utilizando un monitor de carga de esterilización adecuado, como indicadores biológicos y termopares.[23] Los estudios de validación deben realizarse para cada tamaño de carga (cierre del envase y número de viales) destinado a la esterilización. Para los productos farmacéuticos esterilizados de forma terminal que no se sometan a un ciclo de esterilización terminal de sobrecarga, deben establecerse límites de carga biológica previos a la esterilización (es decir, determinar el número de microorganismos que pueden eliminarse de forma fiable) y medirse antes de la esterilización. El método de esterilización seleccionado debe tanto esterilizar como mantener la resistencia, pureza, calidad e integridad del envase del producto estéril. [24]

b. Procesado aséptico

[23] Consulte la guía para la industria *Documentación de presentación para la validación del proceso de esterilización en las solicitudes para productos farmacéuticos de uso humano y veterinario.* Para productos como pellets o polvos, los estudios de validación deben realizarse utilizando un indicador biológico colocado dentro del producto (es decir, dentro del polvo o los pellets en sus envases comercializados) y espaciado por toda la carga para verificar que el ciclo de esterilización da como resultado la esterilidad de todo el lote. Los gránulos deben colocarse en un patrón definido y especificado en la cámara de esterilización para demostrar que se proporciona la letalidad adecuada a cada unidad del lote. Consulte la norma ISO 11137-1:2006, Esterilización de productos sanitarios-Radiación-Parte 1: Requisitos para el desarrollo, validación y control rutinario de un proceso de esterilización para productos sanitarios; e ISO 11137-2:2013, Esterilización de productos sanitarios-Radiación-Parte 2: Establecimiento de la dosis de esterilización. Véase el Informe técnico n.º 1 de la PDA (Parenteral Drug Association 2007).

[24] Véanse también los capítulos generales de la USP <1211> *Garantía de esterilidad* y <1229> *Esterilización de artículos en compendio.*

Si un medicamento destinado a ser estéril no se esteriliza terminalmente, el medicamento terminado
deben esterilizarse inmediatamente antes de su llenado en el envase final del producto. Esto suele hacerse por filtración; sin embargo, pueden utilizarse otros métodos de esterilización validados. Si un medicamento acabado producto no puede filtrarse (por ejemplo, ciertas suspensiones), los componentes deben esterilizarse (por ejemplo, filtrarse) en el último paso posible (por ejemplo, antes de formar la suspensión). Las manipulaciones posteriores al paso de esterilización de los componentes deben utilizar prácticas asépticas para mantener la esterilidad (véase § 211.113).

Se debe establecer y llevar a cabo una formación introductoria sobre microbiología, técnica aséptica, comportamiento en la sala limpia, uso de batas y procedimientos que cubran las operaciones en el área de fabricación aséptica antes de que se permita a una persona entrar en el área de fabricación aséptica o realizar operaciones en una campana de flujo laminar (véase § 211.25(a)). Una vez completada la formación introductoria fuera del área de fabricación aséptica, deberá realizarse una formación adicional basada en los requisitos específicos del departamento y en las descripciones individuales de los puestos de trabajo. Se consideraría que las personas están cualificadas para realizar operaciones asépticas tras superar al menos tres simulacros de llenado de medios sucesivos con éxito, basados en un protocolo científicamente sólido diseñado para verificar la idoneidad de su técnica y comportamiento. Los simulacros de producción deben llevarse a cabo en la misma zona en la que tiene lugar la producción.

Las técnicas destinadas a mantener la esterilidad de los artículos y las superficies deben incluir lo siguiente:

- Los materiales estériles deben manipularse únicamente con instrumentos estériles.
- Tras la colocación inicial de la bata, los guantes estériles deben desinfectarse regularmente (por ejemplo, con alcohol isopropílico estéril al 70%) durante la producción o, cuando sea necesario, cambiarse.
- Deben utilizarse componentes de la bata estériles y que no se desprendan. Los componentes de la bata deben almacenarse de forma que su esterilidad no se vea comprometida.
- Las batas rotas o defectuosas deben cambiarse inmediatamente.
- Los productos estériles, las superficies de contacto con el producto de los envases o los cierres, u otras superficies críticas no deben tocar directamente ninguna parte de la bata o los guantes.
- El personal debe moverse lenta y deliberadamente dentro de la sala blanca o la campana.
- El personal debe mantener sus cuerpos y objetos fuera de la trayectoria del flujo

unidireccional por encima de los recipientes abiertos y de los productos que se estén llenando.

Los procedimientos para el procesamiento aséptico deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- El diseño del equipo utilizado en el procesamiento aséptico debe limitar el número y la complejidad de las manipulaciones asépticas y debe ser adecuado para el uso previsto.

- El personal, el material y el flujo del proceso deben optimizarse para evitar actividades innecesarias que puedan aumentar la posibilidad de introducir contaminantes en los recipientes o cierres expuestos o en el entorno circundante.

- El material en proceso, incluidos los productos intermedios como las soluciones madre, deben colocarse en recipientes o cierres que protejan el material del entorno de la sala limpia.

- Los recipientes o cierres que contengan material estéril en proceso no deben romperse en un entorno inferior a ISO 5.

- Los productos deben transferirse en condiciones adecuadas de sala limpia. Por ejemplo, la transferencia, carga y descarga del producto llenado asépticamente hacia y desde el liofilizador se realiza sólo en áreas clasificadas que proporcionen una protección ISO 5 o superior a los recipientes parcialmente sellados.

- Todas las manipulaciones asépticas, incluido el procesamiento de materiales estériles, el llenado y el cierre (por ejemplo, la colocación y el sellado de tapones en viales), deben realizarse bajo un flujo unidireccional que sea ISO 5 o mejor.

- Deben establecerse los pasos adecuados para preparar el equipo para la esterilización, como la limpieza y el uso de un envoltorio que garantice la protección y permita al mismo tiempo la penetración del agente esterilizante.

- La validación de las operaciones de esterilización de los equipos asociados al procesamiento aséptico (por ejemplo, recipientes de retención, equipos de llenado, liofilizador) y la verificación periódica y los resultados deben estar documentados (véase § 211.113(b)).

- Para los productos farmacéuticos estériles que se esterilizan por filtración, los límites de bio carga de la prefiltración deben ser y medirse antes de la filtración estéril, a menos que todos los componentes consistan en productos farmacéuticos estériles aprobados por la FDA y/o componentes comprados y certificados como estériles y no pirogénicos. Debe utilizarse un filtro estéril de grado de esterilización farmacéutica apropiado para el producto farmacológico (por ejemplo, químicamente compatible). El filtro debe cumplir con § 211.72 y se deben realizar pruebas de integridad del filtro después de cada filtración o corrida de producción.

Para el procesamiento aséptico de productos farmacéuticos estériles (es decir, no sometidos a esterilización terminal), debe validarse el proceso para garantizar la esterilidad (§ 211.113(b)), por ejemplo, realizando rellenos de medios que simulen el proceso de producción. La validación debe realizarse semestralmente. Los estudios de llenado de medios deben simular estrechamente las operaciones de fabricación aséptica incorporando, según corresponda, las actividades y condiciones del peor caso que sean desafiantes para las operaciones asépticas. El programa de llenado de medios debe abordar cuestiones aplicables como las siguientes:

- Factores asociados con la ejecución más larga permitida de la operación de procesado aséptico que pueden suponer un riesgo de contaminación (por ejemplo, fatiga del operario, calidad del entorno de procesado).

- Número representativo, tipo y complejidad de las intervenciones normales que se producen en cada ejecución, así como de las intervenciones y eventos no rutinarios (por ejemplo, mantenimiento, paradas, ajustes del equipo). (Debe incluirse el número máximo de intervenciones previstas para simular las condiciones más desfavorables.)[25]

- Liofilización, cuando proceda.

- Montaje aséptico del equipo (por ejemplo, en la puesta en marcha, durante el procesamiento).

- Número de personal y sus actividades. (Debe incluirse el número máximo de personal previsto para simular las peores condiciones).

- Número representativo de adiciones asépticas (por ejemplo, llenado de envases y cierres, así como de ingredientes estériles) o transferencias.

- Cambios de turno, descansos y cambios de bata (cuando proceda).

- Tipo de desconexiones/conexiones de equipos asépticos.

- Recogida aséptica de muestras.

- Configuraciones operativas en la zona ISO 5 y velocidades de línea (cuando proceda).

- Controles de peso.

- Sistemas de cierre de los contenedores (por ejemplo, tamaño, tipo, compatibilidad con el equipo).

- Disposiciones específicas en los procedimientos escritos relacionados con el

[25] Cuando la posibilidad de contaminación es mayor en función del diseño del proceso (por ejemplo, líneas de llenado manual intensivo), debe utilizarse un mayor número de unidades, generalmente del tamaño del lote de producción completo o aproximándose a él. Por el contrario, un proceso realizado en un aislador puede tener un bajo riesgo de contaminación debido a la falta de intervención humana directa y puede simularse con un menor número de unidades como proporción de la operación global.

procesamiento aséptico (por ejemplo, las condiciones a partir de las cuales es obligatorio desechar los materiales expuestos en la zona ISO 5 o el despeje de la línea).

I. Pruebas de liberación

Las secciones 211.165 y 211.167 exigen que los productos farmacéuticos acabados se sometan a pruebas para determinar si cumplen las especificaciones del producto final antes de su liberación para la distribución. La sección 211.22 establece que la unidad de control de calidad es responsable de garantizar que el medicamento terminado no se libere hasta que se realicen estas pruebas y los resultados confirmen que el medicamento terminado cumple las especificaciones. Los procedimientos para las pruebas de liberación final deben establecerse y seguirse como se indica aquí.

Deben establecerse especificaciones apropiadas para cada medicamento (véase § 211.160(b)). Las especificaciones deben abordar los atributos necesarios para garantizar la calidad del medicamento terminado y deben incluir, como mínimo (§§ 211.160(b), 211.165, 211.167):

- Identidad y fuerza de la API. [26]
- Pureza del producto farmacéutico.
- Para los productos farmacéuticos que pretendan ser estériles y/o no pirogénicos, esterilidad[27] y un límite para las endotoxinas bacterianas.
- Eficacia antimicrobiana para productos farmacéuticos estériles etiquetados como dosis múltiples y para productos farmacéuticos acuosos no estériles etiquetados como dosis múltiples.[28] Si se han realizado previamente pruebas de eficacia antimicrobiana con la formulación y el sistema de cierre del envase en cuestión, se pueden utilizar pruebas de contenido de conservantes en lugar de un estudio completo de eficacia antimicrobiana. Las especificaciones apropiadas para los productos farmacéuticos acuosos etiquetados como dosis múltiples incluyen garantías de que el producto es adecuadamente auto conservante o contiene un contenido conservante apropiado para limitar la proliferación microbiana de microorganismos y asegurar que el producto mantiene su calidad y pureza para cada dosis. [29]

[26] Si se sabe (por la literatura u otra información científica) que el API tiene el potencial de formar degradantes genotóxicos, tal y como se discute en la guía ICH para la industria *M7(R1) Evaluación y control de impurezas reactivas del ADN (mutagénicas) en productos farmacéuticos para limitar el riesgo carcinogénico potencial*, la presencia de la impureza o impurezas debe evaluarse como parte del ensayo o, si el método de ensayo no es lo suficientemente sensible, utilizando una prueba diferente.

[27] Las pruebas de esterilidad deben realizarse utilizando el capítulo general de la USP <71> *Pruebas de esterilidad*. Cualquier otro método utilizado para las pruebas de esterilidad deberá ser validado. Consulte, por ejemplo, el Capítulo General de la USP <1223> *Validación de métodos microbiológicos alternativos* o el Informe Técnico nº 33 de la PDA (véase Parenteral Drug Association 2013) para conocer los métodos de validación recomendados.

[28] Consulte el capítulo general de la USP <51> *Pruebas de eficacia antimicrobiana* para obtener más información.

[29] Las prácticas de inyección inseguras, incluido el uso inadecuado de agujas, jeringuillas y viales para más de un paciente, amenazan la seguridad de los pacientes y han dado lugar a múltiples brotes de infecciones bacterianas y

El producto también debe cumplir cualquier otra especificación incluida en una monografía USP aplicable (véase, por ejemplo, la sección 501(b) de la Ley FD&C). Además, la FDA recomienda tener en cuenta las siguientes especificaciones:

- Color, claridad.
- pH, si procede (por ejemplo, para formulaciones acuosas).
- Para los medicamentos que no son soluciones, la uniformidad del contenido. [30]
- Para los productos farmacéuticos no estériles, pruebas microbianas (es decir, enumeración microbiana, pruebas para microorganismos específicos).
- Para los productos farmacéuticos que son soluciones que pretenden ser estériles, un límite para partículas visibles[31] y partículas sub visibles (10µm-100µm).[32]

También deben considerarse otras especificaciones apropiadas para atributos generalmente reconocidos para la forma farmacéutica, como los descritos en ICH Q6A. Por ejemplo, la especificación para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata suele incluir pruebas de desintegración, mientras que las formas farmacéuticas que no son de liberación inmediata incluyen pruebas de disolución como medida de la velocidad de liberación de la sustancia farmacológica del producto farmacéutico (véase § 211.167).

Deben establecerse procedimientos para la liberación que garanticen que cada lote de un medicamento no se libera hasta que se hayan completado los siguientes puntos (véanse §§ 211.22, 211.165, 211.167, 211.192):

- Se ha realizado una determinación de laboratorio adecuada para garantizar que cada lote de un producto farmacéutico se ajusta a las especificaciones.
- Se ha realizado una revisión de los datos de control medioambiental y del personal, si procede, para garantizar que las condiciones de fabricación fueron aceptables durante la producción del lote.

---

víricas transmitidas por la sangre. Las infecciones bacterianas se han transmitido a los pacientes cuando los envases monodosis se utilizaron de forma inadecuada, el contenido se contaminó y este contenido se administró después a múltiples pacientes. Por lo tanto, es fundamental que los productos farmacéuticos que no se autoconserven adecuadamente y que no contengan conservantes apropiados se etiqueten como monodosis para prevenir estos riesgos para la salud.

[30] Para las formas farmacéuticas orales sólidas (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), el contenido debe evaluarse entre las unidades de dosificación. Para los productos orales no sólidos (p. ej., suspensiones), el contenido debe evaluarse dentro del envase (p. ej., desde la parte superior e inferior del envase).

[31] Dicho límite puede establecerse para cualquier solución siguiendo el capítulo general de la USP <790> *Partículas visibles en inyecciones*.

[32] Aplicable sólo a las preparaciones parenterales. Véanse los capítulos generales de la USP <788> *Partículas en inyecciones* y
<789> *Partículas en soluciones oftálmicas* para obtener información adicional.

- Los datos y la documentación de laboratorio asociados han sido revisados por la unidad de control de calidad y demuestran que el medicamento cumple las especificaciones.

- Una persona cualificada designada de la unidad de control de calidad ha autorizado la liberación definitiva.

En determinadas condiciones descritas en el apéndice A, la FDA no tiene intención, por lo general, de tomar medidas contra una instalación subcontratada en relación con los requisitos de pruebas de liberación descritos inmediatamente antes y en el apéndice.

Consideraciones adicionales para los medicamentos estériles

Las pruebas de esterilidad del producto terminado proporcionan una verificación adicional de la esterilidad, incluso para aquellos productos compuestos a partir de materiales de partida estériles, ya que puede haber ocurrido un evento inesperado que suponga un riesgo para la esterilidad pero que no se haya detectado. En el apéndice A se describen las condiciones en las que, por lo general, la FDA no tiene intención de adoptar medidas reglamentarias contra un centro de externalización en relación con las pruebas de esterilidad de productos acabados basadas en factores atenuantes, como el uso de un método de esterilización terminal validado y el uso de otros enfoques para evaluar la esterilidad del producto acabado antes de su liberación.

Para los productos acabados que pretenden ser no pirogénicos, el producto debe cumplir los límites de endotoxinas[33] antes de su liberación (§ 211.167). Para los productos acabados compuestos a partir de materiales de partida que son estériles y no pirogénicos, las pruebas de endotoxinas pueden realizarse en todos los materiales de partida (mediante pruebas de los materiales de partida, o confiando en una declaración del límite cumplido en un COA válido, o cuando se especifique en una monografía USP aplicable) o mediante pruebas de muestras del producto acabado. El hecho de que un material de partida esté etiquetado como no pirogénico no garantiza necesariamente que el producto acabado cumpla el límite de endotoxinas adecuado, ya que los materiales de partida, incluidos los productos aprobados por la FDA, pueden haber sido sometidos a pruebas con diferentes límites de endotoxinas, en función de la dosis prevista y la vía de administración. [34]

J. Controles de laboratorio

Al ensayar componentes, materiales en proceso y productos farmacéuticos acabados, los laboratorios deben utilizar controles para garantizar la fiabilidad de los ensayos (§ 211.160). Cada laboratorio utilizado para probar componentes, materiales en proceso o productos farmacéuticos acabados -ya sea interno o externo al centro de subcontratación- debe emplear los siguientes aspectos críticos de los controles de laboratorio para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos no estériles y estériles compuestos por el centro de subcontratación (véanse §§ 211.160, 211.194):

[33] Normalmente, las pruebas de endotoxinas no son necesarias para los productos oftálmicos de administración tópica. Véase el capítulo general de la USP <771> *Productos oftálmicos-Pruebas de calidad.*

[34] Véase también la guía para la industria *Pruebas de pirógenos y endotoxinas: Preguntas y respuestas*.

- Siga los procedimientos escritos adecuados para la realización de cada prueba y documente los resultados.

- Diseñe procedimientos de muestreo y ensayo para garantizar que los componentes, los materiales en proceso y los productos farmacéuticos se ajustan a las especificaciones establecidas para el producto farmacéutico.

- Utilice métodos y equipos analíticos que sean adecuados para su uso previsto y capaces de producir resultados válidos. Si utiliza una prueba validada o una prueba compendiada establecida en una especificación, la prueba ha sido verificada y documentada para que funcione en las condiciones de uso real.

- Mantenga registros completos de todas las pruebas realizadas para garantizar el cumplimiento de las especificaciones y normas establecidas, incluidos los exámenes y ensayos.

Cuando una instalación de subcontratación busca los servicios de una instalación contratada para realizar todas o parte de las pruebas de un medicamento, la unidad de control de calidad de la instalación de subcontratación es responsable de aprobar y rechazar los medicamentos probados por el contratista. Véanse §§ 200.10(b) y 211.22(a) y la guía para la industria *Acuerdos de fabricación por contrato de medicamentos: Acuerdos de calidad*. Además, la FDA recomienda que las instalaciones contratadas que realicen las pruebas de un medicamento tengan la acreditación ISO 17025.

K. Estabilidad/Fecha de caducidad de los medicamentos compuestos

1. Programa de estabilidad y citas posteriores

Debe establecerse un programa de estabilidad para evaluar las características de estabilidad de los medicamentos acabados, y los resultados de las pruebas de estabilidad deben utilizarse para determinar las condiciones de almacenamiento y las fechas de caducidad adecuadas (§ 211.166). Las pruebas de estabilidad se utilizan para garantizar que un medicamento conservará su calidad (por ejemplo, su potencia) y seguirá siendo estéril, si procede, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Un programa de estabilidad para productos farmacéuticos compuestos debe utilizar las experiencias pasadas, la literatura disponible y los principios científicos fundamentales para establecer los parámetros del programa. La fecha de caducidad se establece mediante la realización de un programa de estabilidad que incluya pruebas para evaluar el comportamiento del producto frente a las especificaciones tras el envejecimiento hasta la fecha de caducidad deseada (§ 211.137); se recomiendan las condiciones descritas en la guía ICH para la industria *Q1A(R2) Pruebas de estabilidad de nuevas sustancias y productos farmacéuticos*.

La FDA entiende que el tamaño de los lotes de un medicamento compuesto puede ser pequeño y que la frecuencia de producción de los lotes puede variar considerablemente. Las políticas relativas a las pruebas de estabilidad y la fecha de caducidad en esta guía reconocen estos aspectos potenciales de la producción de medicamentos compuestos, al tiempo que abordan las preocupaciones relativas a la calidad de estos productos utilizando un enfoque basado en el riesgo.

Por lo general, la FDA no tiene intención de adoptar medidas reglamentarias contra una instalación de subcontratación en relación con los requisitos de las pruebas de estabilidad si se cumplen todos los requisitos siguientes:

- El medicamento está compuesto únicamente por la combinación de dos o más medicamentos aprobados según la sección 505 de la Ley FD&C.
- El etiquetado aprobado del medicamento de al menos uno de los componentes especifica cómo asignar un *tiempo de uso*.
- El medicamento compuesto ha sido preparado y etiquetado con un tiempo de uso conforme al etiquetado aprobado del producto.
- El tiempo de utilización se utiliza como fecha de caducidad, siempre que el tiempo de utilización no supere la fecha de caducidad de ninguno de los medicamentos aprobados utilizados para elaborar el medicamento compuesto. Si en el medicamento compuesto se utilizan dos o más productos farmacéuticos aprobados con tiempos de uso, se utilizará como fecha de caducidad del medicamento compuesto el tiempo de uso más corto.

Además, teniendo en cuenta los aspectos únicos de la elaboración de compuestos, la FDA no tiene intención, por lo general, de tomar medidas reglamentarias contra una instalación de externalización en las condiciones descritas en el resto de esta sección y en el Apéndice B, como el uso de un BUD establecido a través de pruebas de estabilidad limitadas o, para determinadas situaciones de menor riesgo, el uso de un BUD por defecto como fecha de caducidad, en lugar de establecer una fecha de caducidad a través de la realización de un programa de estabilidad completo requerido en virtud de la parte 211,[35] si se dan todas las circunstancias siguientes:

[35] Para cumplir las condiciones de la sección 503B de la Ley FD&C, el producto farmacéutico compuesto debe estar etiquetado con una fecha de caducidad (véase la sección 503B(a)(10)(A)(iii)(VI)).

- El BUD del medicamento compuesto no supera las fechas de caducidad o de repetición de la prueba establecidas adecuadamente para ninguno de los componentes utilizados para componer el medicamento.

- Si el medicamento se compone a partir de un producto farmacéutico aprobado, y el etiquetado del producto aprobado recomienda un tipo de almacenamiento (por ejemplo, refrigeración hasta la fecha de caducidad, como 18 meses), pero también prevé el almacenamiento en otra condición (por ejemplo, estable a temperatura ambiente durante un plazo inferior a la fecha de caducidad, como hasta 14 días), el medicamento compuesto no está etiquetado con un BUD superior al plazo de almacenamiento correspondiente en el etiquetado del producto aprobado (por ejemplo, el BUD del medicamento compuesto no supera los 14 días para temperatura ambiente).

Además, para los productos re envasados, la FDA generalmente no tiene intención de tomar medidas reglamentarias contra una instalación de subcontratación en las condiciones descritas en el resto de esta sección y en el Apéndice B, en lugar de establecer una fecha de caducidad mediante la realización de un programa de estabilidad completo, si (1) el BUD no supera la fecha de caducidad del medicamento que se está re envasando; y (2) si el etiquetado aprobado del medicamento que se está re envasando recomienda un tipo de almacenamiento (por ejemplo, refrigeración hasta la fecha de caducidad, como por ejemplo 18 meses) pero también prevé el almacenamiento en otra condición (por ejemplo, estable a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo inferior a la fecha de caducidad, como hasta 14 días), el producto re envasado no está etiquetado con un BUD que sea superior al periodo de tiempo de almacenamiento pertinente en el etiquetado aprobado del producto (por ejemplo, el BUD no supera los 14 días para temperatura ambiente). Para obtener más información sobre el re envasado, consulte la guía para la industria, *Re envasado de determinados medicamentos de uso humano por parte de farmacias e instalaciones subcontratadas*.

Tanto si se utiliza una fecha de caducidad como si se utiliza BUD como fecha de caducidad de acuerdo con las disposiciones descritas a continuación y en el apéndice B, es necesario completar los dos estudios que se indican a continuación antes de liberar un lote (véanse §§ 211.166, 211.167). Cada estudio sólo debe realizarse una vez para cada formulación y sistema de cierre del envase, y se puede considerar un enfoque de paréntesis o matricial para minimizar la cantidad de pruebas. Consulte el apéndice B para obtener más información sobre los enfoques de horquillado.

- **Las pruebas de integridad del cierre del envase** se realizan en muestras envejecidas hasta la fecha BUD o de caducidad deseada, o más allá de ella, para garantizar que la esterilidad se mantiene durante ese periodo de tiempo. [36]

- **Las pruebas de eficacia antimicrobiana** para los medicamentos etiquetados o destinados a dosis múltiples se realizan en muestras envejecidas hasta la fecha propuesta de BUD o de caducidad. (Tenga en cuenta que las pruebas de eficacia antimicrobiana son específicas del cierre del envase). [37]

Las tablas 2 y 3 destacan las condiciones en las que la FDA no tiene intención, por lo general, de adoptar medidas reglamentarias contra una instalación de externalización por asignar un BUD que se utilizará como fecha de caducidad en lugar de realizar los estudios de estabilidad completos que exige la parte

[36] Consulte el capítulo general de la USP <1207> *Evaluación de la integridad del envase-Productos estériles* para obtener más información sobre las pruebas de integridad del cierre del envase.

[37] Consulte el capítulo general de la USP <51> *Pruebas de eficacia antimicrobiana* para obtener más información.

211.

a. Pruebas de estabilidad limitadas no estériles

En el caso de lotes pequeños (≤5.000 unidades[38] en un lote agregado[39]), la FDA generalmente no tiene intención de tomar medidas reglamentarias si se utilizan las BUD por defecto pertinentes proporcionadas en el Apéndice B para la fecha de caducidad y se cumplen las condiciones establecidas en el Apéndice B. Alternativamente, para lotes pequeños, la FDA generalmente no tiene intención de tomar medidas reglamentarias si se realizan pruebas de estabilidad limitadas para apoyar un BUD más largo que los BUD por defecto pertinentes de acuerdo con el Apéndice B, y ese BUD se utiliza como fecha de caducidad en lugar de realizar estudios de estabilidad completos requeridos en virtud de la parte 211. En el caso de lotes más grandes (>5.000 unidades en un lote global), la FDA no tiene intención, en general, de adoptar medidas reglamentarias en relación con las pruebas de estabilidad si se cumplen las condiciones pertinentes para las pruebas de estabilidad limitadas descritas en el apéndice B. Si, en cualquier momento durante un periodo de notificación de 6 meses, el número total de unidades compuestas supera el límite de 5.000 unidades, no se aplican las condiciones aplicables a los lotes pequeños (es decir, ≤5.000 unidades).

Tabla 2: BUD para medicamentos compuestos no estériles, por tamaño de lote agregado

Tamaño total del lote (en un periodo de notificación de 6 meses)	**BUD por defecto (sin pruebas)**	**BUD Basado en pruebas de estabilidad limitadas**
≤5.000 unidades	BUD predeterminado, que puede estar más limitado por la literatura u otra información científica. Consulte en el Apéndice B las condiciones que deben cumplirse.	Programa de estabilidad basado en datos. Consulte en el Apéndice B las condiciones que deben cumplirse.
>5.000 unidades	N/A. Los BUD por defecto no son aplicables a lotes de gran tamaño.	Programa de estabilidad basado en datos. Consulte en el Apéndice B las condiciones que deben cumplirse.

[38] *Las unidades* son comprimidos o cápsulas individuales para formas de dosificación oral sólidas y supositorios, insertos o envases inmediatos (por ejemplo, vial, jeringa, bolsa intravenosa, tubo) para otras formas de dosificación.

[39] A efectos de esta guía, el tamaño del lote se ha considerado definiendo *lote agregado* como la suma de todas las unidades producidas de cualquier número de lotes durante el período de 6 meses para el que se presenta un informe de producto farmacéutico. Para más información sobre los informes de productos, consulte la guía para la industria *Electronic Drug Product Reporting for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities Under Section 503B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*.

b. Pruebas de estabilidad limitada estéril

En el caso de lotes pequeños (≤1.000 unidades en un lote agregado), la FDA generalmente no tiene intención de tomar medidas reglamentarias si se utilizan los BUD por defecto pertinentes proporcionados en el Apéndice B para la fecha de caducidad y se cumplen las condiciones establecidas en el Apéndice B. Alternativamente, para lotes pequeños, la FDA generalmente no tiene intención de tomar medidas reglamentarias si se realizan pruebas de estabilidad limitadas para apoyar un BUD más largo que los BUD por defecto pertinentes de acuerdo con el Apéndice B, y ese BUD se utiliza como fecha de caducidad en lugar de realizar estudios de estabilidad completos requeridos en virtud de la parte 211. En el caso de lotes más grandes (>1.000 unidades en un lote global), la FDA no tiene intención, en general, de tomar medidas reglamentarias en relación con las pruebas de estabilidad si se cumplen las condiciones pertinentes para las pruebas de estabilidad limitadas descritas en el apéndice B. Si, en cualquier momento durante un periodo de notificación de 6 meses, el número total de unidades compuestas supera el límite de 1.000 unidades, no se aplican las condiciones aplicables a los lotes pequeños (es decir, ≤1.000 unidades).

Tabla 3: BUD para medicamentos compuestos estériles, por tamaño de lote agregado

Tamaño total del lote (en un periodo de notificación de 6 meses)	**BUD por defecto (sin pruebas)**	**BUD Basado en pruebas de estabilidad limitadas**
≤1.000 unidades	BUD predeterminado, que puede estar más limitado por la literatura u otra información científica. Consulte en el Apéndice B las condiciones que deben cumplirse.	Programa de estabilidad basado en datos. Consulte en el Apéndice B las condiciones que deben cumplirse.
>1.000 unidades	N/A. Los BUD por defecto no son aplicables a lotes de gran tamaño.	Programa de estabilidad basado en datos. Consulte en el Apéndice B las condiciones que deben cumplirse.

2. Establecimiento de un plazo de utilización para los medicamentos estériles

Para poder acogerse a las exenciones de la sección 503B de la Ley FDC, el recipiente para la medicamento compuesto debe incluir las instrucciones de uso, incluyendo, según proceda, la dosis y la

administración (sección 503B(a)(10)(B) de la Ley FD&C). Si el medicamento compuesto requiere una manipulación adicional antes de su administración (por ejemplo, reconstitución y/o dilución), la FDA interpreta que el requisito de las instrucciones de uso incluye un tiempo en uso porque el profesional sanitario que manipula o administra el medicamento necesitaría saber cuánto tiempo se espera que conserve su calidad después de ser manipulado. Además, se necesitarían estudios de estabilidad (como exige § 211.166) para respaldar el tiempo en uso indicado. Sin embargo, en general la FDA no tiene intención de adoptar medidas reglamentarias en relación con el requisito de disponer de datos que respalden el tiempo de uso declarado, como estudios de desafío microbiano y de estabilidad, si el producto estéril tiene instrucciones de uso que incluyan un tiempo de uso inferior a 4 horas a temperatura ambiente o inferior a 24 horas refrigerado.[40]

En virtud de los §§ 211.160 y 211.165(b), se requieren pruebas de laboratorio apropiadas de los productos que deben estar libres de microorganismos objetables, y los controles de laboratorio deben incluir especificaciones y procedimientos de prueba científicamente sólidos y apropiados, diseñados para proporcionar la garantía de que el producto se ajusta a las normas apropiadas de identidad, potencia, calidad y pureza. Para los productos de dosis múltiples, las pruebas y especificaciones de laboratorio apropiadas incluyen las de eficacia antimicrobiana, tanto si el producto contiene un conservante como si la actividad antimicrobiana es inherente a la formulación. Consulte el capítulo general <51> de la USP para conocer los métodos de prueba de la eficacia antimicrobiana y los criterios de aceptación. Si se cumplen los criterios de aceptación descritos en el Capítulo General de la USP <51>, se considera apropiado el etiquetado hasta un periodo de 28 días en uso para los productos de dosis múltiples, sujeto a las condiciones relativas a las pruebas de estabilidad que se comentan a continuación.
Además de los estudios de desafío microbiano, debe evaluarse la estabilidad del producto manipulado (véase § 211.166). En general, la FDA no tiene intención de adoptar medidas reglamentarias en relación con el requisito de realizar estudios de estabilidad completos para evaluar la estabilidad del producto manipulado si las pruebas realizadas como parte de las pruebas de estabilidad limitadas descritas en el Apéndice A se llevan a cabo en muestras envejecidas hasta al menos 2/3 del BUD etiquetado (si es más largo que los BUD por defecto descritos en el Apéndice B), manipuladas (por ejemplo, reconstituidas o diluidas) como se describe en el etiquetado, y luego mantenidas durante el tiempo de uso deseado (hasta 28 días).

Las instrucciones de uso etiquetadas[41] deben incluir instrucciones para el profesional sanitario o el paciente de que el tiempo de almacenamiento más la fase de administración no deben superar el BUD. Consideremos, por ejemplo, una formulación en polvo estéril en un vial que debe reconstituirse con agua estéril para inyectables, USP, antes de la administración al paciente con una etiqueta que incluye un tiempo en uso de dentro de 4 horas a temperatura ambiente o dentro de 24 horas si se refrigera. El tiempo de utilización comienza cuando se introduce el vial de polvo estéril y se reconstituye con Agua Estéril para Inyecciones, USP. La solución reconstituida debe administrarse al paciente en un plazo de 4 horas si la solución se mantiene a temperatura ambiente o en un plazo de 24 horas si se almacena en el frigorífico.

3. Tiempo de utilización y BUD para medicamentos estériles

[40] Para una descripción de los métodos y criterios de aceptación de los estudios de desafío microbiano, véase Metcalfe 2009.

[41] La sección 503B(a)(10)(B) de la Ley FD&C establece lo siguiente: "El envase del que se extraen las unidades individuales del medicamento para su dispensación o para su administración... deberá incluir... las instrucciones de uso, incluyendo, según proceda, la dosis y la administración".

El centro de externalización debe establecer el BUD colocado en la etiqueta de un medicamento compuesto, teniendo en cuenta que el BUD es la fecha/hora tras la cual el producto debe desecharse. Las instrucciones de uso que figuran en la etiqueta deben incluir las instrucciones correspondientes para el profesional sanitario o el paciente. Si el producto no requiere ninguna manipulación (por ejemplo, dilución o reconstitución) antes de su administración, las instrucciones de uso deben advertir que la administración al paciente debe completarse antes de alcanzar el BUD. Por ejemplo, si una bolsa intravenosa que contiene un medicamento compuesto con un BUD de 24 horas va a ser infundida al paciente durante un periodo de 4 horas, la infusión debe comenzar a las 20 horas para garantizar que la administración se completará antes de alcanzar el BUD, momento en el que el medicamento compuesto debe desecharse.

L. Envases y etiquetas

El envasado de medicamentos no estériles y estériles debe ser apropiado para el producto y capaz de garantizar la esterilidad, si procede, y la integridad del producto hasta que se administre a un paciente (véanse §§ 211.94, 211.122). Las etiquetas deben contener la información requerida y las operaciones de etiquetado deben incluir controles para evitar confusiones; además, se deben desarrollar procedimientos para garantizar que se cumplen estos requisitos (§§ 211.122, 211.125, 211.130, 211.134).

Los siguientes aspectos del envasado y etiquetado son fundamentales para garantizar la calidad de los medicamentos compuestos y deben ser aplicados por los centros de externalización:

- El recipiente, el cierre y los sistemas de envasado proporcionan una protección adecuada contra los factores externos previsibles en el almacenamiento, el envío y el uso que podrían causar la contaminación o el deterioro del medicamento terminado (por ejemplo, viales agrietados, fugas en las bolsas) (§ 211.94).

- Se han establecido controles adecuados para la emisión de etiquetas, el examen de las etiquetas emitidas y la conciliación de las etiquetas usadas para evitar confusiones (§ 211.125).

- Existe una separación adecuada entre las operaciones de etiquetado y envasado de diferentes productos, incluidos los que tienen diferentes concentraciones o envases o cierres, para evitar mezclas (§ 211.130).

- Se han establecido controles adecuados para garantizar la correcta identificación de todos los envases llenos de productos farmacéuticos no estériles o estériles que se almacenarán sin etiquetar durante cualquier periodo de tiempo (§ 211.130).

- Los registros de envasado incluyen los resultados de los exámenes de las etiquetas utilizadas (§ 211.134) y muestras o copias de todo el etiquetado utilizado (§ 211.188).

- Se ha examinado la exactitud del medicamento terminado etiquetado antes de su liberación (§ 211.134).

M. Muestras de reserva

Se debe conservar y almacenar una muestra de reserva debidamente identificada que sea representativa de cada lote o partida de medicamento en condiciones coherentes con el etiquetado del producto (§ 211.170). Por lo general, la FDA no tiene la intención de tomar medidas reglamentarias contra una instalación de subcontratación en relación con los requisitos de la muestra de reserva si se cumplen todos los requisitos siguientes:

- Una vez que se produzcan >10.000 unidades de una determinada formulación de medicamento y sistema de cierre de envase en un periodo de notificación de 6 meses, se recogerá una muestra de reserva adecuadamente identificada y representativa cada vez que se produzcan 1.000 unidades de esa formulación y sistema de cierre de envase específicos durante el resto del periodo de notificación actual y durante todo el periodo de notificación posterior de 6 meses.

- La muestra de reserva se conserva y almacena en las condiciones de almacenamiento etiquetadas y en el mismo sistema de envase-cierre inmediato en el que se comercializa el medicamento o en uno que tenga esencialmente las mismas características (por ejemplo, el mismo material, el mismo espacio de cabeza para los líquidos).

- La muestra de reserva se conserva durante al menos 30 días tras la fecha de caducidad.

- La muestra de reserva consiste en al menos la cantidad de producto farmacéutico necesaria para todas las pruebas requeridas en el momento de la liberación, excepto para las pruebas de esterilidad y pirógenos.

N. Tramitación de reclamaciones

Las instalaciones externas deben disponer de procedimientos para gestionar las quejas que reciban sobre sus productos farmacéuticos compuestos (§ 211.198). Las quejas escritas y orales relativas a la calidad o pureza de un medicamento deben ser revisadas por la unidad de control de calidad, que debe determinar la necesidad de investigar la queja de acuerdo con § 211.192 (§ 211.198). Si es necesaria una investigación, además de la unidad de control de calidad, debe participar el personal adecuado para evaluar la queja. Los procedimientos de tramitación de reclamaciones deben incluir disposiciones para su revisión con el fin de determinar si la reclamación representa un acontecimiento adverso que deba notificarse a la FDA (véase
§ 211.198, sección 301(ccc)(3) de la Ley FD&C, y la guía para la industria *Notificación de eventos adversos para instalaciones subcontratadas bajo la sección 503B de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos*).

III. GLOSARIO

Límite de actuación: Nivel microbiano o de partículas en suspensión en el aire establecido que, cuando se supera, debe desencadenar una investigación adecuada y una acción correctiva basada en la investigación.

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): Cualquier sustancia destinada a ser incorporada en un producto farmacéutico acabado y cuyo fin es proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades, o afectar a la estructura o a cualquier función del organismo. *El API* no incluye los productos intermedios utilizados en la síntesis de la sustancia.

Lote agregado: La suma de todas las unidades producidas de cualquier número de lotes durante el período de 6 meses para el que se presenta un informe de producto farmacéutico.

Límite de alerta: Un nivel microbiano o de partículas en suspensión en el aire establecido que advierte con antelación de una posible desviación de las condiciones normales de funcionamiento y desencadena un escrutinio y un seguimiento adecuados para abordar el posible problema. Los límites de alerta son siempre inferiores a los límites de actuación.

Aséptico: Libre de gérmenes causantes de enfermedades; estéril.

Área de fabricación aséptica: La parte clasificada de una instalación que incluye la sala de procesamiento aséptico y las salas blancas auxiliares.

Proceso aséptico: Proceso mediante el cual un producto estéril se envasa en un recipiente estéril de forma que se mantenga la esterilidad.

Lote: Una cantidad específica de un medicamento u otro material que se pretende que tenga una uniformidad
carácter y calidad, dentro de los límites especificados, y se produce de acuerdo con un único pedido de compuestos durante el mismo ciclo de producción.

Fecha de caducidad (BUD): Fecha más allá de la cual no debe utilizarse un medicamento compuesto. Una BUD notifica al usuario el periodo durante el cual pueden garantizarse las características de calidad requeridas de un medicamento compuesto (por ejemplo, esterilidad, potencia, pureza, ausencia de partículas).

Carga biológica: El número total de microorganismos asociados a un artículo específico antes de la esterilización.

Indicador biológico (BI): Población de microorganismos inoculados en un medio adecuado (por ejemplo, solución, recipiente o cierre) y colocados en lugares de carga apropiados del esterilizador para determinar la eficacia del ciclo de esterilización de un proceso físico o químico. El microorganismo desafío se selecciona en función de su resistencia al proceso en cuestión. El valor D del lote entrante y el recuento microbiológico definen la calidad del BI.

Sustancia farmacéutica a granel: Véase la definición de *ingrediente farmacéutico activo*.

Sala blanca: Una sala diseñada, mantenida y controlada para evitar la contaminación microbiológica y por partículas de los productos farmacéuticos. A una sala de este tipo se le asigna una clasificación basada en el cumplimiento reproducible de los límites adecuados de limpieza del aire.

Componente: Cualquier ingrediente destinado a ser utilizado en la fabricación de un medicamento, incluidos los ingredientes que pueden no aparecer en el medicamento final.

Área crítica: Área destinada a mantener la esterilidad de los materiales estériles.

Superficie crítica: Superficies que pueden entrar en contacto o afectar directamente a un producto esterilizado o a sus envases o cierres.

Despirogenación: Proceso utilizado para destruir o eliminar pirógenos (por ejemplo, endotoxinas).

Desinfección: Proceso mediante el cual se reduce la carga biológica de la superficie a un nivel seguro o se elimina.

Endotoxina: Producto pirógeno (por ejemplo, lipopolisacárido) presente en la pared celular bacteriana. Las endotoxinas pueden provocar reacciones que van desde la fiebre hasta la muerte en los pacientes que reciben inyecciones.

Fecha de caducidad: Fecha que figura en la etiqueta del producto farmacéutico y que indica el tiempo que el medicamento puede cumplir las normas aplicables de identidad, potencia, calidad y pureza en las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta antes de ser utilizado. Las fechas de caducidad se determinan basándose en estudios de estabilidad específicos del producto que evalúan la formulación concreta de un medicamento, en el recipiente específico en el que se va a almacenar y en las condiciones a las que puede estar expuesto. La temperatura, la humedad y la luz son algunos de los factores que pueden afectar a si un medicamento se degrada con el tiempo y en qué medida.

Filtro HEPA: Un filtro de aire de partículas de alta eficacia con una eficiencia mínima de retención de partículas de 0,3 µm del 99,97%.

Tiempo de uso: La cantidad máxima de tiempo que puede transcurrir entre la penetración de un sistema de envase-cierre una vez que el medicamento ha sido esterilizado, o después de que un medicamento liofilizado ha sido reconstituido, y antes de la administración al paciente.

Intervención: Manipulación o actividad aséptica que se produce en la zona crítica.

Aislador: Unidad descontaminada suministrada con aire de calidad ISO 5 o superior que proporciona un aislamiento continuo y sin concesiones de su interior respecto al entorno exterior (por ejemplo, el aire circundante de la sala blanca y el personal). [42]

Lote: Un lote, o una porción específica identificada de un lote, que tiene carácter y calidad uniformes dentro de los límites especificados; o, en el caso de un producto farmacéutico producido mediante un proceso continuo, una cantidad específica identificada producida en una unidad de tiempo o cantidad de forma que se garantice que tiene carácter y calidad uniformes dentro de los límites especificados.

Operario: Cualquier individuo que participe en la operación de procesado aséptico, incluyendo la preparación, llenado o mantenimiento de la línea, o cualquier otro personal asociado con las actividades de la línea aséptica.

Pirógeno: Sustancia que induce una reacción febril en un paciente.

Esterilización terminal: La aplicación de un agente letal (por ejemplo, calor) a productos farmacéuticos acabados y precintados con el fin de alcanzar un nivel de garantía de esterilidad (SAL) predeterminado, normalmente inferior a 10^{-6} (es decir, una probabilidad de una unidad no estéril superior a una entre un millón).

Flujo unidireccional: Un flujo de aire que se mueve en una sola dirección, de forma robusta y uniforme, y a velocidad suficiente para barrer de forma reproducible las partículas de la zona crítica de procesamiento o ensayo.

Partícula viable: Una partícula que consiste en, o soporta, uno o más microorganismos vivos.

[42] Véase el apéndice 1 de la guía para la industria *Productos farmacéuticos estériles producidos mediante procesamiento aséptico - Buenas prácticas de fabricación actuales.*

IV. APÉNDICE A.

CONDICIONES EN LAS QUE EL FDA GENERALMENTE NO TIENE INTENCIÓN DE ADOPTAR MEDIDAS REGLAMENTARIAS EN RELACIÓN CON DETERMINADOS REQUISITOS DE PRUEBAS DE LIBERACIÓN

Deben establecerse procedimientos para la liberación que garanticen que cada lote de un medicamento no se libere hasta que se hayan completado los siguientes puntos (véanse §§ 211.22, 211.165, 211.167(a), 211.192):

- Se ha realizado una determinación de laboratorio adecuada para garantizar que cada lote de un producto farmacéutico se ajusta a las especificaciones.
- Se ha realizado una revisión de los datos de control medioambiental y del personal, si procede, para garantizar que las condiciones de fabricación fueron aceptables durante la producción del lote.
- Los datos y la documentación de laboratorio asociados han sido revisados por la unidad de control de calidad y demuestran que el medicamento cumple las especificaciones.
- Una persona cualificada designada de la unidad de control de calidad ha autorizado la liberación definitiva.

A. Medicamentos no estériles

Por lo general, la FDA no tiene intención de tomar medidas reglamentarias contra una instalación de externalización en relación con estos requisitos de liberación **en las condiciones descritas en la Tabla A,** que se encuentra al final del Apéndice A. Para cualquier producto dado, considere qué condiciones de la Tabla A se aplican. Si se aplican varias condiciones, elegir la opción menos estricta para **cada** prueba de liberación de lote individual entre las condiciones aplicables sería coherente con la política de aplicación establecida en este apéndice.

Ejemplo 1: Se dan todas las condiciones siguientes:

- El tamaño del lote es >60 unidades.
- La actividad acuosa es ≤0,6 (no es una forma de dosificación sólida).
- La resistencia del producto se comprueba mediante un método que es altamente específico (por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)) y que utiliza un patrón de referencia.

A partir de la Tabla A, se aplican las condiciones 2b y 3; bajo esas condiciones, la FDA generalmente no tiene intención de tomar medidas reguladoras contra una instalación de externalización en relación con las pruebas de liberación de lotes para la identidad, el contenido de AET/conservantes, la enumeración microbiana o las pruebas para microorganismos especificados si la instalación de externalización evaluó la resistencia, la uniformidad del contenido, el pH, la apariencia y las demás especificaciones apropiadas para ese producto.

Ejemplo 2: Se dan todas las condiciones siguientes:

- El tamaño del lote es de 30 unidades *cada mes*.
- El material de partida es una sustancia farmacéutica a granel.
- El producto es una forma farmacéutica sólida.
- Se comprueba la resistencia del producto mediante un método que es altamente específico (por ejemplo, HPLC) y que utiliza un estándar de referencia.

De la tabla A, las condiciones 1b y 3 se aplican al primer lote de 30 unidades; las condiciones 2c y 3 se aplican al segundo lote de 30 unidades (es decir, cuando se ha producido un total de 60 unidades); las condiciones 1b y 3 se aplican al tercer lote de 30 unidades; y así sucesivamente. En esas condiciones, la FDA no tiene intención, por lo general, de tomar medidas reglamentarias contra una instalación de externalización en relación con las pruebas de liberación de lotes para la identidad, la uniformidad del contenido, el pH, el contenido de AET/conservantes, la enumeración microbiana, las pruebas para microorganismos específicos o las demás especificaciones apropiadas si la instalación de externalización evaluó la resistencia y el aspecto para cada lote y también evaluó la uniformidad del contenido y las demás especificaciones apropiadas para ese producto para cada dos lotes.

B. Productos farmacéuticos estériles

Por lo general, la FDA no tiene intención de tomar medidas reglamentarias contra una instalación de externalización en relación con estos requisitos de liberación**, ya que se aplican a las pruebas de esterilidad** si las pruebas de esterilidad se *inician antes de la* liberación del lote (véase también la Tabla D en el Apéndice B para los BUD para los productos liberados sin una prueba de esterilidad completa) y los procedimientos establecidos especifican que si el producto farmacéutico no cumple con un criterio de esterilidad:

- Todas las instalaciones que recibieron el producto farmacéutico son notificadas inmediatamente de los resultados de las pruebas y se les proporciona cualquier información y recomendaciones apropiadas para ayudar en el tratamiento de los pacientes.
- La notificación está documentada.
- La FDA es notificada por escrito en un plazo de 5 días laborables. [43]

Además, en general, la FDA no tiene intención de tomar medidas reglamentarias contra una instalación de externalización en relación con los requisitos de liberación para las pruebas de esterilidad **en las condiciones descritas en la Tabla B,** que se encuentra al final del Apéndice A. Para cualquier producto dado, considere qué condiciones de la Tabla B se aplican. Si se aplican varias condiciones, elegir la opción menos estricta para **cada prueba de liberación de** lote individual entre las condiciones aplicables sería coherente con la política de aplicación establecida en este apéndice.

Ejemplo 1: Se dan todas las condiciones siguientes:

[43] Los informes deben enviarse por correo electrónico a la FDA, a la dirección OFAlertReport@fda.hhs.gov.

- El tamaño del lote es de 30 unidades *cada mes*.

- El producto es una solución o nutrición parenteral total (NPT) y se comprueba la identidad y la fuerza de la solución a granel, pero no del producto farmacéutico acabado, inmediatamente antes de llenarlo en los envases finales y preetiquetados del producto farmacéutico.

- El producto se esteriliza de forma terminal mediante un ciclo de esterilización validado que utiliza indicadores físicos, químicos o biológicos.

De la tabla B, las condiciones 2, 5 y 6 se aplican al primer lote de 30 unidades; las condiciones 1, 5 y 6 se aplican al segundo lote de 30 unidades (es decir, cuando se ha producido un total de 60 unidades); y así sucesivamente. En estas condiciones, la FDA no tiene intención, por lo general, de emprender acciones reguladoras contra una instalación de externalización en relación con las pruebas de liberación de lotes en cuanto a identidad, fuerza, esterilidad, pH, partículas visibles, partículas subvisibles (cuando proceda) u otras especificaciones apropiadas, incluidas las especificaciones de la monografía USP, si la instalación de externalización realizó pruebas de endotoxina, color y claridad en ese producto para cada lote y también realizó pruebas de pH, partículas visibles, partículas subvisibles (cuando proceda) y otras especificaciones apropiadas, incluidas las especificaciones de la monografía USP en cada otro lote.

Ejemplo 2: Se dan las dos condiciones siguientes:

- El tamaño del lote es >60 unidades.

- El producto farmacéutico es un producto farmacéutico inyectable multicomponente (por ejemplo, un producto de nutrición parenteral total, una solución de cardioplejía) compuesto a partir de API producidos únicamente por fabricantes registrados por la FDA, el producto acabado se compone utilizando un equipo automatizado con software validado y el equipo se calibra inmediatamente antes y después de cada turno del personal.

De la Tabla B, se aplican las condiciones 1 y 5; bajo esas condiciones, la FDA generalmente no tiene intención de tomar medidas reguladoras contra una instalación de externalización en relación con las pruebas de liberación de lotes para la identidad y la fuerza si la instalación de externalización llevó a cabo pruebas de esterilidad, endotoxina, pH, color, claridad, partículas visibles, partículas subvisibles (cuando proceda) y otras especificaciones apropiadas, incluidas las especificaciones de la monografía USP.

C. Consideraciones adicionales

Por lo general, la FDA no tiene intención de adoptar medidas reglamentarias contra un centro de externalización en relación con el requisito de analizar el producto acabado antes de su liberación (véanse § 211.165, 211.167) si el medicamento se envasa asépticamente en cartuchos o casetes estériles y seguros que estén diseñados para evitar el uso indebido mediante un mecanismo de bloqueo que impida que el centro de externalización analice el producto acabado, y todas las pruebas/exámenes se realizan en una muestra del recipiente que contiene el medicamento compuesto agrupado (por ejemplo, el depósito de la bomba) después de que se hayan llenado todos los recipientes finales. [44]

Para reducir la necesidad de fabricar unidades adicionales para cumplir con el requisito de pruebas de esterilidad (véase § 211.167) siguiendo los procedimientos del capítulo general de la USP <71> *Pruebas*

[44] Consulte la tabla 2 del capítulo general de la USP <71> *Pruebas de esterilidad* para obtener más información sobre el volumen que debe muestrearse.

de esterilidad, la FDA no tiene intención, por lo general, de tomar medidas contra una instalación de subcontratación en relación con el número de unidades probadas si:

- Para tamaños de lote de hasta 10 unidades inclusive que no cumplan también las condiciones 3 ó 6 del cuadro B, se someterá a ensayo al menos 1 unidad; y

- Para tamaños de lote superiores a 10 unidades e inferiores a 40 unidades, la prueba de esterilidad se realiza utilizando un número de envases igual al 10% redondeado al número entero superior.

Tabla 4: Condiciones relativas a las pruebas de liberación por lotes para medicamentos no estériles

Condiciones	**Prueba de liberación de lotes** ○ Prueba para la que la FDA generalmente **no** tiene intención de adoptar medidas reglamentarias en las condiciones enumeradas ● Prueba que se espera realizar, si procede								
	Identidad	**Fuerza**	**Uniformidad de contenidos**	**pH**	**Apariencia**	**AET/Contenido de conservantes**	**Enumeración microbiana (bacterias y hongos)[e]**	**Pruebas para microorganismos [illegible]**	**Otras especificaciones apropiadas**
Las pruebas se realizan según estas condiciones ...									
1. Tamaño del lote <60 unidades, [a] si se realizan pruebas omitidas una vez producidas 60 unidades. [b]									
1a. A partir de un producto aprobado por la FDA	○	○	○	○	●	○	○	○	○
1b. Partiendo de la sustancia farmacéutica a granel	●	●	○	○	●	○	○	○	○
2. Tamaño del lote ≥60 unidades *o* una vez producidas 60 unidades [b] y considerando las siguientes caracterizaciones de la actividad del agua:									
2a. Actividad del agua >0,6	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2b. Actividad del agua ≤0,6 (distinta de la dosificación sólida formas)	●	●	●	●	●	○	○	○	●
2c. Formas farmacéuticas sólidas	●	●	●	○	●	○	○	○	●
... a menos que las condiciones 3 o 4 también sean aplicables. De ser así, elegir la opción menos estricta para cada prueba entre las condiciones aplicables sería coherente con la política de aplicación establecida en este apéndice.									
3. Producto cuya resistencia se ha comprobado mediante un método altamente específico (por ejemplo, HPLC) y que utiliza una norma de	○	●	●	●	●	●	●	●	●

referencia.									
4. El medicamento compuesto es una única dilución de un medicamento aprobado por la FDA, o se elabora a partir de una o más diluciones de un medicamento aprobado por la FDA realizadas según las instrucciones de dilución del etiquetado y utilizando un equipo automatizado calibrado inmediatamente antes y después de la producción	○	○	●	●	●	●	●	●	●

[a] Comprimidos o cápsulas individuales para formas de dosificación oral sólidas y supositorios, insertos o recipientes (por ejemplo, vial, jeringa, bolsa intravenosa, tubo) para otras formas de dosificación.

[b] Las pruebas omitidas en estas condiciones sólo deben realizarse una vez después de que se haya producido un único lote de 60 o más unidades o una vez que se hayan producido 60 o más unidades en más de 1 lote en el plazo de un año desde el momento en que se produjo el primer lote, y se restablecen una vez que se han realizado las pruebas o al cabo de 1 año desde el momento en que se produjo el primer lote si no se produjo un mínimo de 60 unidades. Por ejemplo, si el tamaño del lote es sistemáticamente de 30 unidades (por ejemplo, tubos) de un determinado volumen de fármaco, las pruebas omitidas se realizan en cada segundo lote producido. O, si el primer, segundo y tercer lote del año incluyen 25, 30 y 10 unidades respectivamente, las pruebas omitidas se realizan en el tercer lote porque se ha cumplido el mínimo de 60 unidades.

[c] Por lo general, la FDA no tiene intención de adoptar medidas reglamentarias si no se realizan pruebas de uniformidad del contenido en las soluciones.

[d] Si el producto farmacéutico es autoconservante, entonces realice pruebas para el API/excipiente que está proporcionando el efecto conservante o realice pruebas de eficacia antimicrobiana (AET). Para los productos con conservante, realice pruebas de contenido de conservante. No obstante, la AET debe realizarse al menos una vez en una formulación que utilice la concentración de conservante más baja para la formulación en cuestión y el sistema de cierre del envase.

[e] Véase, por ejemplo, el capítulo general <1111> de la USP.

[f] Incluyen atributos generalmente reconocidos para cada forma farmacéutica, como los descritos en la norma ICH Q6A o en las monografías o capítulos generales de la USP.

Tabla 5: Condiciones relativas a las pruebas de liberación de lotes de medicamentos estériles

Condiciones	Prueba de liberación de lotes ○ Prueba para la que la FDA generalmente **no** tiene intención de adoptar medidas reglamentarias en las condiciones enumeradas ● Prueba que se espera realizar									
	Identidad	**Fuerza**	**Esterilidad**	**Endotoxina[c]**	**pH**	**Color**	**Claridad**	**Partículas visibles**	**Partículas subvisibles**	**Otras especificaciones**
Las pruebas se realizan según estas condiciones ...										
1. Tamaño del lote ≥60 unidades[a] *o* una vez producidas 60 unidades[b]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2. Tamaño del lote <60 unidades, si las pruebas omitidas se realizan una vez producidas 60 unidades[b]	○	○	–	–	○	–	–	○	○	○
3. Lote <10 unidades compuesto conforme a prescripción para un solo paciente y la etiqueta lleva BUD según la Tabla D del Apéndice B, si se realizan pruebas omitidas una vez producidas 60 unidades[b]	○	○	○	–	○	–	–	○	○	○
... a menos que también sean aplicables las condiciones 4, 5 ó 6. De ser así, elegir la opción menos estricta para cada prueba entre las condiciones aplicables sería coherente con la política de aplicación establecida en este apéndice.										
4. Producto cuya fuerza (potencia) se ha comprobado mediante un método que es altamente específico (por ejemplo, HPLC) y que utiliza un estándar de referencia.	○	–	–	–	–	–	–	–	–	–
5. Sólo para soluciones o nutrición parenteral total (NPT): - El medicamento compuesto es una única dilución de un medicamento aprobado por la FDA, o se elabora a partir de una o más diluciones de un medicamento	○	○	–	–	–	–	–	–	–	–

aprobado por la FDA realizadas según las instrucciones de dilución del etiquetado y utilizando un equipo automatizado calibrado inmediatamente antes y después de la producción - O - - La solución a granel, pero no el producto farmacéutico acabado, se somete a pruebas de identidad y resistencia inmediatamente antes de su llenado en los envases finales y preetiquetados del producto farmacéutico - O - - El producto farmacéutico es un producto farmacéutico inyectable multicomponente (por ejemplo, producto de NPT, solución de cardioplejía) compuesto a partir de API producidos únicamente por fabricantes registrados en la FDA, el producto acabado se compone utilizando equipos automatizados con software validado y los equipos se calibran inmediatamente antes y después de cada turno del personal.										
6. El producto está esterilizado en su fase final mediante un ciclo de esterilización validado que utiliza indicadores físicos, químicos o biológicos	–	–	○	–	–	–	–	–	–	–

[a] Comprimidos o cápsulas individuales para formas de dosificación oral sólidas y supositorios, insertos o recipientes (por ejemplo, vial, jeringa, bolsa intravenosa, tubo) para otras formas de dosificación.

[b] Las pruebas omitidas bajo esta condición sólo tienen que realizarse una vez después de que se haya producido un único lote de 60 o más unidades o una vez que se hayan producido 60 o más unidades en más de 1 lote en el plazo de un año desde el momento en que se produjo el primer lote, y se reinicia una vez que se han realizado las pruebas o al cabo de 1 año desde el momento en que se produjo el primer lote si no se produjo un mínimo de 60 unidades. Por ejemplo, si el tamaño del lote es sistemáticamente de 35 unidades (por ejemplo, viales) de un determinado volumen de fármaco, las pruebas se realizan en cada segundo lote producido. O, si el primer, segundo y tercer lote del año incluyen 25, 20 y 30 unidades respectivamente, las pruebas se realizan en el tercer lote porque se ha alcanzado el mínimo de 60 unidades.

[c] Para los productos acabados compuestos a partir de materiales de partida estériles y no pirogénicos, véase la sección I, Pruebas de liberación, para más información sobre las pruebas de endotoxinas.

[d] Incluyen atributos generalmente reconocidos para cada forma farmacéutica, como los descritos en la norma ICH Q6A o en las monografías o capítulos generales de la USP.

V. APÉNDICE B.

CONDICIONES EN LAS QUE EL FDA GENERALMENTE NO TIENE INTENCIÓN DE ADOPTAR MEDIDAS REGLAMENTARIAS EN RELACIÓN CON LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD Y LOS REQUISITOS DE FECHA DE CADUCIDAD

A. BUD por defecto (sin pruebas) para medicamentos no estériles: Tamaño de lote agregado ≤5.000 unidades

Por lo general, la FDA no tiene intención de adoptar medidas reglamentarias contra una instalación de externalización en relación con los requisitos para los estudios de estabilidad y las fechas de caducidad de los medicamentos no estériles en virtud de
§§ 211.166 y 211.137 si (1) se ha asignado un BUD de acuerdo con la Tabla C; (2) se realizan pruebas de actividad del agua como se describe a continuación, si procede, para determinar el tipo de producto para asignar el BUD; (3) la bibliografía u otra información científica, incluido el etiquetado pertinente del producto disponible en el mercado para un medicamento similar (por ejemplo, componentes, forma de dosificación, vía de administración, tipo de cierre primario del envase), no indica que el producto farmacéutico pueda no ser fisicoquímicamente estable durante el periodo de tiempo indicado; y (4) el BUD se utiliza como fecha de caducidad. [45]

Los BUD por defecto de la tabla C se basan en la probabilidad de proliferación microbiana determinada por las pruebas de actividad del agua. Los productos con una actividad del agua >0,6 son más preocupantes desde el punto de vista microbiológico porque existe un potencial de proliferación de microorganismos en el producto. El uso de una estrategia de conservación validada[46] puede reducir en gran medida la probabilidad de proliferación microbiana en los productos farmacéuticos acabados.

Las pruebas de actividad del agua se realizan de la siguiente manera para determinar el tipo de producto para asignar el BUD por defecto:

- Formas farmacéuticas sólidas (es decir, comprimidos y cápsulas): No es necesario realizar pruebas de actividad del agua.

- Productos con actividad acuosa >0,6: No es necesario realizar pruebas de actividad acuosa si se sabe o se supone que el producto tiene una actividad acuosa elevada (por ejemplo, una solución oral líquida) y se utiliza el BUD aplicable por defecto para productos con actividad acuosa >0,6.

- Productos con sospecha de baja actividad acuosa (que no sean formas farmacéuticas sólidas) (por ejemplo, supositorios): La prueba de actividad del agua se realiza una vez para cada formulación de producto farmacéutico no estéril según procedimientos de prueba validados como los descritos en el capítulo general de la USP <1112>. En función de los resultados de la prueba de actividad del agua, el BUD debe fijarse de acuerdo con la tabla C.

[45] Para poder acogerse a las exenciones previstas en la sección 503B de la Ley FD&C, el medicamento compuesto debe estar etiquetado con una fecha de caducidad (véase la sección 503B(a)(10)(A)(iii)(VI)).
[46] Véase el capítulo general de la USP <51>.

Tabla 6: BUD por defecto para medicamentos no estériles con tamaño de lote agregado ≤5.000 unidades

Tipo de producto	Condiciones de almacenamiento	
	Temperatura ambiente controlada (20° a 25°C)	Frigorífico (2° a 8°C)
Formas farmacéuticas sólidas	180 días	N/A
Actividad del agua >0,6	Conservado: 30 días Sin conservar: No aplicable	Conservado 30 días Sin conservar14 días
Actividad del agua ≤0,6	90 días	N/A

B. BUD por defecto (sin pruebas) para medicamentos estériles: Tamaño de lote agregado ≤1.000 unidades

Por lo general, la FDA no tiene la intención de tomar medidas reglamentarias contra una instalación de externalización en relación con los requisitos para los estudios de estabilidad y las fechas de caducidad según §§ 211.166 y 211.137 si (1) se ha asignado un BUD de acuerdo con los criterios basados en las condiciones de procesamiento de la Tabla D; (2) la bibliografía u otra información científica, incluido el etiquetado pertinente del producto disponible en el mercado para un medicamento similar (por ejemplo, componentes, forma de dosificación, vía de administración, tipo de cierre del envase primario), no indica que el producto farmacéutico pueda no ser fisicoquímicamente estable durante el período de tiempo indicado; y (3) el BUD se utiliza como fecha de caducidad.[47]

Tabla 7: BUD por defecto para un tamaño de lote agregado ≤1.000 unidades con unas condiciones de procesado y almacenamiento dadas

Condiciones de procesamiento	¿Contiene un conservante?	Condiciones de almacenamiento		
		Temperatura ambiente controlada (20° a 25°C)	Frigorífico (2° a 8°C)	Congelador (-25° a -10°C)
• El producto farmacéutico terminado se procesa asépticamente; y	No	6 días	9 días	45 días

[47] Para poder acogerse a las exenciones previstas en la sección 503B de la Ley FD&C, el medicamento compuesto debe estar etiquetado con una fecha de caducidad (véase la sección 503B(a)(10)(A)(iii)(VI)).

• No se ha completado una prueba de esterilidad antes de la liberación	Sí	28 días	42 días	45 días
• El producto farmacéutico acabado se esteriliza de forma terminal; • Se emplea un ciclo de esterilización validado que utiliza indicadores físicos, químicos o biológicos; y	No	14 días	28 días	45 días
• No se ha completado una prueba de esterilidad antes de la liberación	Sí	28 días	42 días	45 días
• El producto farmacéutico terminado se procesa asépticamente o se esteriliza terminalmente y se somete a una prueba de esterilidad completa y aprobada antes de su liberación	No	28 días	42 días	45 días
	Sí	42 días	42 días	45 días

C. Política de aplicación relativa al uso de pruebas de estabilidad limitada para asignar un BUD

Las pruebas de estabilidad tienen por objeto confirmar el comportamiento de estabilidad de un medicamento compuesto no estéril o estéril mantenido en las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta durante el tiempo que dure el BUD. Los procedimientos establecidos para evaluar la estabilidad de los productos farmacéuticos compuestos por instalaciones externas deben lograr lo siguiente (§§ 211.122, 211.160, 211.166):

- Incorpore métodos de prueba indicadores de estabilidad que sean fiables, significativos y específicos.
- Evalúe muestras del medicamento en el mismo sistema de envase-cierre y con la misma etiqueta y adhesivo, o representativos, que se colocarán en el envase en el que se comercializará el medicamento.
- Evalúe la estabilidad de las muestras que sean representativas del lote del que se obtuvieron y estén almacenadas en condiciones adecuadas.

- Incorpore pruebas para evaluar la eficacia antimicrobiana para los productos farmacéuticos etiquetados o destinados a ser de dosis múltiples. Si se ha establecido previamente la eficacia antimicrobiana para la formulación y el sistema de cierre del envase, puede utilizarse una prueba para el contenido de conservantes en lugar de un estudio completo de eficacia antimicrobiana.

Por lo general, la FDA no tiene intención de tomar medidas reglamentarias contra una instalación de externalización en relación con las pruebas de estabilidad y los requisitos de fecha de caducidad si la instalación de externalización utiliza el enfoque que se describe a continuación, en el que se describe un número de lotes y un conjunto de pruebas -que deben realizarse en el momento de la liberación del lote como parte de las operaciones normales- que deben realizarse en el momento del BUD deseado. Esta sección C no se aplica a los medicamentos acuosos no estériles no conservados debido al mayor riesgo de proliferación microbiológica.

Se aplican las siguientes condiciones:

- Las muestras se evalúan tras su envejecimiento en las condiciones de almacenamiento a largo plazo (es decir, temperatura y humedad) de la norma ICH Q1A(R2).

- Los datos de cada punto temporal se evalúan frente a las especificaciones establecidas para el medicamento compuesto.

- El BUD no es superior a 12 meses.

- Si los datos de alguna prueba quedan fuera de las especificaciones establecidas, el BUD se restringe al último punto temporal en el que los datos permanecieron dentro de las especificaciones, o se utiliza el BUD por defecto (descrito anteriormente).

Debido a la posibilidad de que una muestra no cumpla las especificaciones en el punto temporal final, la FDA recomienda encarecidamente la inclusión de pruebas en al menos un punto temporal intermedio. Si los datos en el punto temporal final no confirman la estabilidad del producto en la BUD deseada (por ejemplo, algunas mediciones quedan fuera de las especificaciones establecidas), pero los datos en el punto temporal intermedio son aceptables (es decir, las mediciones cumplen las especificaciones establecidas), una BUD igual al punto temporal intermedio cumple la segunda condición anterior.

Según esta política, se someten a prueba las muestras de un solo lote. Cada unidad sometida a una o más pruebas que comprometan la integridad del cierre primario del envase sólo se prueba en un único punto temporal (es decir, no en puntos temporales adicionales). Si se va a utilizar una sola unidad para múltiples pruebas discretas con el fin de minimizar las pruebas destructivas, la dosis de la unidad se subdivide en múltiples alícuotas que no se retienen más tiempo que el necesario para completar las pruebas (normalmente no más de 48-72 horas) y las alícuotas se colocan en recipientes de prueba apropiados (por ejemplo, viales de cromatografía líquida de alto rendimiento o tubos de muestra) que protejan la muestra de ser comprometida (por ejemplo, de la exposición al aire, la luz, la evaporación).

1. No estéril

a. Pruebas no destructivas

Se realiza la siguiente prueba:

- Apariencia.

b. Pruebas químicas destructivas

Las pruebas que se llevarán a cabo incluyen:

- pH, si procede (por ejemplo, para formulaciones acuosas).
- Ensayo.[48]
- Especificaciones adecuadas.

c. Pruebas microbiológicas, si la actividad del agua >0,6

Las pruebas que se llevarán a cabo incluyen:

- Pruebas de eficacia antimicrobiana/pruebas de contenido de conservantes a la caducidad.
- Enumeración microbiana[49] (USP Capítulo General <61>).
- Prueba para organismos específicos[50] (USP Capítulo General <62>).

2. Estéril

a. Pruebas no destructivas

Se realizan las siguientes pruebas:

- Apariencia.
- Color y claridad.
- Partículas visibles.

b. Pruebas químicas destructivas

Las pruebas que se llevarán a cabo incluyen:

- pH, si procede (por ejemplo, para formulaciones acuosas).
- Ensayo. [51]

[48] Véase la nota 31.
[49] Véase, por ejemplo, el capítulo general <1111> de la USP.
[50] Ibid.
[51] Véase la nota 31.

- Partículas subvisibles (10µm-100µm). [52]

c. Pruebas de esterilidad o de integridad del cierre del envase

Para confirmar que la esterilidad se mantiene durante el BUD propuesto, se deben realizar pruebas de integridad del cierre del envase (como las descritas en el capítulo general <1207> de la USP) o una prueba de esterilidad (véase el capítulo general <1208> de la USP).
<71>) se lleva a cabo. Cuando se realicen, las pruebas de integridad del cierre del envase se llevarán a cabo en un número de unidades que sea adecuado para el método de prueba elegido.

d. Sujeción

El uso del horquillado en los estudios de estabilidad permite una evaluación más racionalizada de los medicamentos para los que se producen múltiples concentraciones o presentaciones de volumen. El horquillado supone que la estabilidad de las concentraciones intermedias (o volúmenes de llenado intermedios) está adecuadamente representada por los extremos probados. [53] Para que varios medicamentos puedan someterse a estudios de estabilidad con horquillado, las fórmulas candidatas deben variar sólo en concentración o volumen de llenado.
Aunque las cantidades individuales de excipientes pueden variar, todos los excipientes (en las cantidades del peor de los casos) deben estar en todas las formulaciones entre corchetes. No se requieren formulaciones proporcionales. Debe utilizarse el mismo sistema de envase-cierre (§ 211.166).
Si existen tres o más puntos fuertes, concentraciones o presentaciones en volumen, los casos intermedios para los estudios de estabilidad, como se indica a continuación, pueden reflejar un uso apropiado de los corchetes:

- Si se producen 3 ó 4 concentraciones o presentaciones en volumen del medicamento, pruebe los extremos superior e inferior (por ejemplo, si las concentraciones disponibles incluyen 2,0 mg/mL, 3,5 mg/mL, 5,0 mg/mL y 10,0 mg/mL, pruebe 2,0 mg/mL y 10,0 mg/mL).

- Si se producen de 5 a 10 concentraciones, concentraciones o presentaciones en volumen del medicamento, pruebe los extremos superior e inferior y 1 caso intermedio.

- Si se producen más de 10 dosificaciones, concentraciones o presentaciones en volumen del medicamento, pruebe los extremos superior e inferior y 2 casos intermedios.

Es fundamental que la determinación de los extremos se haga con cuidado. Por ejemplo, con respecto al volumen de llenado, los extremos adecuados no son necesariamente siempre el más alto y el más bajo volumen de fluido llena. Más bien, la relación entre el espacio de la cabeza y el volumen de fluido puede representar mejor el extremo adecuado en función del volumen del recipiente utilizado en las distintas presentaciones.

El horquillado descrito en esta sección no se aplica a las pruebas microbianas de esterilidad, endotoxinas o carga biológica. El horquillado puede ser apropiado para las pruebas de actividad del agua y de eficacia antimicrobiana cuando se utiliza junto con una estrategia de prueba del contenido de conservantes.

[52] Aplicable únicamente a los preparados intratecales, intravenosos, intraarteriales, oftálmicos, intramusculares, óticos estériles y subcutáneos.

[53] Véase la guía ICH para la industria *Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products* para más información sobre bracketing y matrixing.

§3-2-220-0-0-0-1 Próspera Health Services Regulation A

Final Audit Report 2023-12-22

Created:	2023-12-12
By:	Nicholas Dranias (ndranias@ndlawpolicy.com)
Status:	Signed
Transaction ID:	CBJCHBCAABAAgYsYVoIPHt6wjcfWvePipR43y-lbutc4

"§3-2-220-0-0-0-1 Próspera Health Services Regulation A" History

Document created by Nicholas Dranias (ndranias@ndlawpolicy.com)
2023-12-12 - 6:14:44 PM GMT- IP address: 146.70.183.141

Document emailed to jcolindres@prosperazede.hn for signature
2023-12-12 - 6:32:44 PM GMT

Document emailed to erick.private@prospera.hn for signature
2023-12-12 - 6:32:44 PM GMT

Document emailed to Gabriel Delgado Ayau (gdelgado@prospera.hn) for signature
2023-12-12 - 6:32:44 PM GMT

Document emailed to oliver porter (oliverporter1@comcast.net) for signature
2023-12-12 - 6:32:45 PM GMT

Document emailed to Jeanette Doran (jdoran@ndlawpolicy.com) for signature
2023-12-12 - 6:32:46 PM GMT

Document emailed to sergiob@lopezrodezno.com for signature
2023-12-12 - 6:32:46 PM GMT

Document emailed to dmagurcia@gmail.com for signature
2023-12-12 - 6:32:46 PM GMT

Email viewed by Jeanette Doran (jdoran@ndlawpolicy.com)
2023-12-12 - 6:32:48 PM GMT- IP address: 185.159.157.24

Email viewed by erick.private@prospera.hn
2023-12-12 - 6:35:44 PM GMT- IP address: 66.249.88.228

Adobe Acrobat Sign

Email viewed by jcolindres@prosperazede.hn
2023-12-12 - 6:49:01 PM GMT- IP address: 66.249.88.228

Signer jcolindres@prosperazede.hn entered name at signing as Jorge C. Colindres
2023-12-12 - 6:49:59 PM GMT- IP address: 45.182.22.194

Document e-signed by Jorge C. Colindres (jcolindres@prosperazede.hn)
Signature Date: 2023-12-12 - 6:50:01 PM GMT - Time Source: server- IP address: 45.182.22.194

Document e-signed by Jeanette Doran (jdoran@ndlawpolicy.com)
Signature Date: 2023-12-12 - 7:10:31 PM GMT - Time Source: server- IP address: 149.168.192.7

Email viewed by sergiob@lopezrodezno.com
2023-12-12 - 8:10:33 PM GMT- IP address: 104.28.94.96

Email viewed by oliver porter (oliverporter1@comcast.net)
2023-12-12 - 8:12:32 PM GMT- IP address: 107.223.194.78

Email viewed by Gabriel Delgado Ayau (gdelgado@prospera.hn)
2023-12-12 - 10:40:12 PM GMT- IP address: 181.189.139.126

Document e-signed by Gabriel Delgado Ayau (gdelgado@prospera.hn)
Signature Date: 2023-12-12 - 10:41:48 PM GMT - Time Source: server- IP address: 181.189.139.126

Document e-signed by oliver porter (oliverporter1@comcast.net)
Signature Date: 2023-12-13 - 3:01:06 PM GMT - Time Source: server- IP address: 107.223.194.78

Email viewed by dmagurcia@gmail.com
2023-12-14 - 4:42:07 AM GMT- IP address: 104.28.56.17

Email viewed by sergiob@lopezrodezno.com
2023-12-14 - 6:53:28 AM GMT- IP address: 104.28.92.96

Email viewed by erick.private@prospera.hn
2023-12-14 - 6:36:00 PM GMT- IP address: 66.249.88.228

Signer dmagurcia@gmail.com entered name at signing as Deborah Mills
2023-12-14 - 8:16:55 PM GMT- IP address: 104.28.56.18

Document e-signed by Deborah Mills (dmagurcia@gmail.com)
Signature Date: 2023-12-14 - 8:16:57 PM GMT - Time Source: server- IP address: 104.28.56.18

Signer erick.private@prospera.hn entered name at signing as Erick A. Brimen
2023-12-14 - 9:58:04 PM GMT- IP address: 31.13.189.247

Document e-signed by Erick A. Brimen (erick.private@prospera.hn)
Signature Date: 2023-12-14 - 9:58:06 PM GMT - Time Source: server- IP address: 31.13.189.247

Email viewed by sergiob@lopezrodezno.com

2023-12-15 - 7:52:00 AM GMT- IP address: 140.248.44.59

Email viewed by sergiob@lopezrodezno.com

2023-12-18 - 7:11:21 PM GMT- IP address: 104.28.94.95

Email viewed by sergiob@lopezrodezno.com

2023-12-20 - 7:29:21 AM GMT- IP address: 104.28.92.95

Nicholas Dranias (ndranias@ndlawpolicy.com) replaced signer sergiob@lopezrodezno.com with erick.private@prospera.hn

2023-12-21 - 10:10:07 PM GMT- IP address: 89.45.4.5

Document emailed to erick.private@prospera.hn for signature

2023-12-21 - 10:10:08 PM GMT

Email viewed by erick.private@prospera.hn

2023-12-22 - 0:20:23 AM GMT- IP address: 74.125.210.165

Signer erick.private@prospera.hn entered name at signing as Erick A. Brimen

2023-12-22 - 0:21:01 AM GMT- IP address: 31.13.189.251

Document e-signed by Erick A. Brimen (erick.private@prospera.hn)

Signature Date: 2023-12-22 - 0:21:04 AM GMT - Time Source: server- IP address: 31.13.189.251

Agreement completed.

2023-12-22 - 0:21:04 AM GMT

Adobe Acrobat Sign

§3-2-220-0-0-0-1 - Presentment Notice to CAMP

Final Audit Report 2024-05-05

Created:	2023-12-22
By:	Nicholas Dranias (ndranias@ndlawpolicy.com)
Status:	Signed
Transaction ID:	CBJCHBCAABAAJsGLEZDbfpJDemAFxhr8pr9XAinI1bpV

"§3-2-220-0-0-0-1 - Presentment Notice to CAMP" History

Document created by Nicholas Dranias (ndranias@ndlawpolicy.com)
2023-12-22 - 4:08:19 PM GMT- IP address: 73.154.46.139

Document emailed to jcolindres@prosperazede.hn for signature
2023-12-22 - 4:14:12 PM GMT

Email viewed by jcolindres@prosperazede.hn
2023-12-22 - 4:20:35 PM GMT- IP address: 104.28.94.95

Signer jcolindres@prosperazede.hn entered name at signing as Jorge C. Colindres
2023-12-22 - 4:21:09 PM GMT- IP address: 45.182.22.194

Document e-signed by Jorge C. Colindres (jcolindres@prosperazede.hn)
Signature Date: 2023-12-22 - 4:21:11 PM GMT - Time Source: server- IP address: 45.182.22.194

Document emailed to erick.private@prospera.hn for signature
2023-12-22 - 4:21:13 PM GMT

Email viewed by erick.private@prospera.hn
2023-12-22 - 4:21:55 PM GMT- IP address: 66.249.88.229

Email viewed by erick.private@prospera.hn
2023-12-25 - 4:29:05 PM GMT- IP address: 66.249.88.228

Email viewed by erick.private@prospera.hn
2023-12-28 - 4:25:44 PM GMT- IP address: 66.249.88.228

Email viewed by erick.private@prospera.hn
2023-12-29 - 8:14:39 PM GMT- IP address: 74.125.210.163

Signer erick.private@prospera.hn entered name at signing as Erick A. Brimen
2023-12-29 - 8:16:54 PM GMT- IP address: 31.13.189.247

Document e-signed by Erick A. Brimen (erick.private@prospera.hn)
Signature Date: 2023-12-29 - 8:16:56 PM GMT - Time Source: server- IP address: 31.13.189.247

Document emailed to erick12005@yahoo.com for signature
2023-12-29 - 8:16:58 PM GMT

Email viewed by erick12005@yahoo.com
2023-12-30 - 8:50:55 PM GMT- IP address: 69.147.86.138

Nicholas Dranias (ndranias@ndlawpolicy.com) replaced signer erick12005@yahoo.com with Erick Hernandez (ehernandez@c-cp.org)
2024-01-05 - 0:08:40 AM GMT- IP address: 146.70.183.141

Document emailed to Erick Hernandez (ehernandez@c-cp.org) for signature
2024-01-05 - 0:08:41 AM GMT

Email viewed by Erick Hernandez (ehernandez@c-cp.org)
2024-01-05 - 4:01:43 AM GMT- IP address: 190.53.73.106

New document URL requested by jcolindres@prosperazede.hn
2024-01-05 - 9:20:45 PM GMT- IP address: 138.84.52.128

New document URL requested by Erick Hernandez (ehernandez@c-cp.org)
2024-05-05 - 1:02:09 AM GMT- IP address: 190.53.248.99

Email viewed by Erick Hernandez (ehernandez@c-cp.org)
2024-05-05 - 1:05:12 AM GMT- IP address: 190.53.248.99

Signer Erick Hernandez (ehernandez@c-cp.org) entered name at signing as Erick F Hernandez Sanz
2024-05-05 - 1:12:55 AM GMT- IP address: 190.53.248.99

Document e-signed by Erick F Hernandez Sanz (ehernandez@c-cp.org)
Signature Date: 2024-05-05 - 1:12:58 AM GMT - Time Source: server- IP address: 190.53.248.99

Agreement completed.
2024-05-05 - 1:12:58 AM GMT

Adobe Acrobat Sign