



GABINETE DIRECTOR.
ASESORÍA JURÍDICA.
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS.
FSM / JRS / MMS / CNA

**APRUEBA GUÍA TÉCNICA "OTORGA
LINEAMIENTOS Y ORIENTACIÓN PARA LA
REALIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS CON
PRODUCTOS BIOLÓGICOS".**

00273 11.02.2022

RESOLUCIÓN EXENTA N°

SANTIAGO,

VISTOS estos antecedentes; la providencia interna 232, de fecha 28 de enero de 2022, de la Jefa (S) de Asesoría Jurídica; el memorándum 58, de fecha 27 de enero de 2022, del Jefe (S) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; la providencia 1089, de fecha 7 de diciembre de 2021, del Jefe (S) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; el memorándum 770, de fecha 6 de diciembre de 2021, del Jefe de Asesoría Jurídica; la providencia interna 2331, de fecha 9 de noviembre de 2021, del Jefe de Asesoría Jurídica; la providencia 1781, de fecha 8 de noviembre de 2021, del Director (S) del Instituto; el memorándum 718, de fecha 2 de noviembre de 2021, del Jefe (S) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, conforme dispone el inciso tercero del artículo 57 del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, *"el Instituto servirá de laboratorio nacional y de referencia en los campos de la microbiología, inmunología, bromatología, farmacología, imagenología, radioterapia, bancos de sangre, laboratorio clínico, contaminación ambiental y salud ocupacional y desempeñará las demás funciones que le asigna la presente ley"*.

A su turno, el inciso primero del artículo 96 del Código Sanitario, *"el Instituto de Salud Pública de Chile será la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en este Código y sus reglamentos"*.

A su vez, según dispone el inciso primero del artículo 111 A del Código Sanitario, *"los productos farmacéuticos y los elementos de uso médico para ser utilizados en investigaciones científicas en seres humanos deberán contar con una autorización especial para su uso provisional, otorgada por el Instituto de Salud Pública conforme al presente Libro"*.

SEGUNDO: Que, como se desprende del marco normativo expuesto en las consideraciones que anteceden, toca a este Servicio el control, supervigilancia y autorización, en todo el territorio nacional, de los productos farmacéuticos, sea que estos se encuentren en su etapa de estudio clínico, o bien, incluso en su etapa de post comercialización abarcando toda su existencia.

En tal orden de cosas, se ha identificado la brecha relativa a materias relacionadas con investigación pre clínica y clínica de productos farmacéuticos biológicos, por lo que se ha considerado necesario elaborar una Guía Técnica con lineamientos y orientación para la adecuada realización de esta clase de investigaciones, con fundamento tanto en la normativa nacional como estándares internacionales aplicables.

TERCERO: Que, en virtud de lo antedicho, se hace necesario entonces aprobar administrativamente la citada guía, por lo que

TENIENDO PRESENTE lo dispuesto en la Ley N° 18.575; lo prescrito en la Ley N° 19.880; lo señalado en los artículos 59 letra b), 60 y 61 del D.F.L. N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud; lo prescrito en los artículos 8 y 10 letra a) del Decreto Supremo N° 1222, de 1996, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile; en el Libro Cuarto del Código Sanitario; en el Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud; lo previsto en la Resolución Exenta N° 7, de 2019, de la Contraloría General de la República; y las facultades que al efecto me confiere el Decreto Supremo N° 51, de 2020, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente

RESOLUCIÓN

1.- APRUÉBASE la Guía Técnica “Otorga lineamientos y orientación para la realización de estudios clínicos con productos biológicos”, cuyo íntegro tenor es el siguiente:

“GUÍA TÉCNICA: OTORGA LINEAMIENTOS Y ORIENTACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS BIOLÓGICOS.

ÍNDICE

TABLA DE CONTENIDO

I.- INTRODUCCIÓN.	2
II.- INFORMACIÓN DE CALIDAD PARA SOLICITUDES DE ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS BIOLÓGICOS.	3
III.- INFORMACIÓN NO CLÍNICA.	7
IV.-INFORMACIÓN CLÍNICA.	9
V.- AUTORIZACIÓN DE ESTABLECIMIENTOS DE PRODUCCIÓN.	14
VI.-CONSIDERACIONES GENERALES DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOLÓGICOS DESTINADOS A SU USO EN INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS EN SERES HUMANOS.	15
VII.- MARCO REGULATORIO Y REFERENCIAS.	27

I.- INTRODUCCIÓN.

La presente guía está basada en recomendaciones internacionales emitidas por OMS y por agencias regulatorias de referencia y otorga lineamientos y orientación para la realización de estudios clínicos con productos biológicos, incluyendo terapias avanzadas.

En general, el desarrollo de este tipo de productos sigue los mismos principios aplicables a otros medicamentos, sin embargo, dadas las características distintivas y especiales de ellos, tales como la complejidad de la estructura, la dificultad de reproducibilidad, la gran variabilidad y la reactogenicidad, es crucial una aproximación basada en el riesgo, con un énfasis en la seguridad de los eventuales sujetos que serán parte de los estudios clínicos.

Esta guía aborda la estructura y los requisitos para la realización de un estudio clínico local con medicamentos biológicos de investigación, entregando un panorama general en esta materia. Su alcance aborda la información de calidad, el desarrollo no clínico y clínico, las consideraciones de

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para este tipo de producción y la autorización de los establecimientos productores.

Para la realización de un estudio clínico con productos biológicos, incluyendo terapias avanzadas, se debería contar con una autorización sanitaria del laboratorio a cargo de la producción del medicamento a investigar, y disponer de todos los documentos fuente con la información de calidad y la información pre-clínica del producto en investigación. Una vez que se cuenta con estos documentos, es posible solicitar la evaluación del estudio clínico en el Instituto de Salud Pública (en adelante e indistintamente el "Instituto" o el "ISP"). Para realizar este proceso, debe seguir los pasos indicados en los instructivos disponibles en la página web del Instituto www.ispch.cl.

Una vez ingresado el trámite, y en el marco de la evaluación realizada por profesionales del ISP, se verificará el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura por el laboratorio productor, contemplando la posibilidad de realización de una visita de inspección, de acuerdo a la evaluación de riesgo, al tipo de producto y la fase de desarrollo, entre otros aspectos.

El laboratorio de producción farmacéutica instalado en territorio nacional debe contar con autorización expresa del ISP para fabricar productos farmacéuticos con fines de investigación clínica.

II.- INFORMACIÓN DE CALIDAD PARA SOLICITUDES DE ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS BIOLÓGICOS.

II.-1. Consideraciones generales.

Para solicitar autorización de uso de un medicamento biológico en un estudio clínico, es necesario contar con la información detallada a continuación, la que se debería presentar como un expediente adjunto al protocolo para el ensayo clínico.

a) El expediente se divide en dos partes, principio activo (API) y producto terminado. Si el proceso de fabricación es continuo, no es necesario repetir la información que se haya presentado para el API, en la sección correspondiente al producto terminado, como la descripción del proceso de fabricación, para lo cual será suficiente con establecer la referencia cruzada. Se recomienda hacer la presentación de los antecedentes de fabricación y control de producto en investigación, utilizando el formato del Documento Técnico Común de ICH (CTD), para una mejor organización de la información.

b) El volumen de la información a presentar dependerá de la fase de desarrollo en la cual se encuentra el producto. En el caso de que algún aspecto específico no aplique, es necesario justificar la omisión de la información.

II.- 2. Información a presentar:

a) Descripción del producto:

- Nomenclatura (denominación común internacional (DCI), nombre químico, nombre farmacopeico, código de la compañía u otros nombres, según corresponda.
- Breve descripción del API (ej.: información sobre composición celular, mapa y descripción del vector en el caso de productos de terapia génica).
- Mecanismo de acción propuesto.

- *Fórmula del producto: información tabulada de la composición cuali-cuantitativa del producto en investigación, detallando principio activo y excipientes y sus cantidades por unidad posológica, especificando en caso que la presentación sea multidosis.*
- *Trazabilidad: descripción del sistema que permita trazar el producto, desde el donante hasta el paciente y viceversa.*
- *Proyecto de rótulo del producto en investigación.*

b) Identificación de todos los establecimientos involucrados en las diferentes etapas del proceso de fabricación y sus funciones.

- *Cada establecimiento debería contar con las autorizaciones sanitarias correspondientes.*

c) Descripción del proceso de fabricación:

- *Definición de lote e identificación de cada una de las etapas donde se realicen mezclas.*
- *Diagrama de flujo y descripción de cada etapa del proceso de fabricación, desde los materiales biológicos de partida hasta el API y desde el API hasta el producto terminado, incluyendo cada etapa del proceso, parámetros operacionales, materiales, equipamiento, dado el tipo de producto.*
- *Controles y parámetros del proceso. Si se almacena algún producto durante el proceso, se deberían definir las condiciones, tales como, tiempo o temperatura. Es importante declarar los controles para agentes adventicios, como por ejemplo virus, bacterias, hongos o micoplasmas.*

d) Materiales biológicos de partida:

Información sobre los siguientes aspectos:

- *Tipo de célula anfitriona, fuente, resultados de determinación de características fenotípicas y genotípicas, detección de agentes patógenos, virulencia, cuando proceda.*
- *Gen: fuente, función y estructura natural de la proteína.*
- *Construcción de vectores de la expresión, mapa.*
- *Método de transferencia del vector de expresión, descripción del proceso de selección y control del clon de interés.*
- *Virus: taxonomía incluyendo familia, género y cepa; fuente de origen del virus; historia de la cepa viral.*
- *Descripción de la obtención de los bancos de células y semillas (virales/no virales), cantidad de unidades que lo conforman, fecha de construcción, controles para identidad, pureza, viabilidad, concentración o títulos, estabilidad en condiciones de almacenamiento y durante el proceso.*
- *Para productos hemoderivados se debería declarar los bancos de sangre proveedores, los sitios donde se realiza control de las donaciones, si es diferente del banco de sangre proveedor y las especificaciones de calidad.*
- *Si se utilizan tejidos y células de origen humano o animal o suero de origen animal, como material biológico de partida, se debería considerar los aspectos antes mencionados según corresponda.*
- *Selección de donantes: evaluación clínica, social, física, resultados de ensayos de laboratorio y otras evaluaciones pertinentes.*
- *Para productos de terapias avanzadas, adicionalmente a los aspectos antes detallados que apliquen, se debería incluir información de algún tratamiento al paciente/donante previo a la donación. Si se utilizan células genéticamente modificadas, se debería presentar información de la fuente de las células, del vector utilizado y del proceso de incorporación del material genético.*

e) Materias primas y excipientes:

- Información de las materias primas utilizadas en el proceso de fabricación: nombre, fabricante o proveedor, etapa en la que se utiliza, referencias de calidad, como monografía de farmacopea o especificaciones en caso de materias primas no farmacopeicas.
- Información de los excipientes: nombre, fabricante o proveedor, referencias de calidad, como monografía de farmacopea o especificaciones en caso de excipientes no farmacopeicos. Si se utilizan excipientes nuevos, sea primera vez en medicamentos o por una nueva vía de administración, incluir información de la fabricación, caracterización y controles.
- Para materias primas/excipientes de origen biológico, se debería contar con documentación referente al control de agentes adventicios de origen viral, por ejemplo, transmisibilidad de encefalopatías espongiformes.

f) Validación del proceso:

- Información sobre el monitoreo del proceso durante las fases tempranas del desarrollo del producto, como controles y parámetros críticos del proceso; productos intermedios. Para fases más avanzadas de desarrollo, como ensayos clínicos confirmatorios, se debería contar con información que avale la consistencia del proceso de fabricación.
- Para los pasos del proceso de fabricación, destinados a eliminar o inactivar contaminantes virales, se debería incorporar la información relevante en la sección A2 de acuerdo al formato de presentación de antecedentes (basado en el CTD): "Evaluación de la seguridad de los agentes adventicios".
- Describir brevemente el estado de la validación del procesamiento aséptico y la liofilización, si corresponde incluir información relacionada con la seguridad del producto, o sea, sobre la carga biológica y las corridas de llenado con medio de cultivo.
- En el caso de los productos de terapias avanzadas, desde etapas tempranas del desarrollo clínico, se debería contar con información de la validación del proceso aséptico y de los pasos de eliminación / inactivación viral.
- Si el producto se transporta desde el sitio de fabricación hasta el centro de investigación clínica, se debería incluir información que demuestre que se mantiene la integridad, la esterilidad y la potencia durante el transporte. Para fases más avanzadas del desarrollo, se debería realizar el estudio de validación correspondiente.

g) Desarrollo del proceso / Desarrollo farmacéutico:

- Descripción de los cambios implementados en cada etapa del desarrollo y lotes fabricados. Información sobre la selección de los excipientes, estudios para llegar a la formulación deseada, estudios de compatibilidad en el caso de reconstitución/dilución. Se podría requerir un estudio de comparabilidad dependiendo del impacto del cambio.

h) Caracterización:

- Los estudios a realizar dependen del tipo de producto involucrado y en general, como mínimo se debería evaluar la identidad, pureza, impurezas y potencia.
- Para productos de terapia celular/ingeniería de tejidos, se deberían presentar estudios de evaluación de identidad: genotipo/fenotipo; de pureza: poblaciones celulares presentes; de impurezas: residuos de reactivos, células no deseadas, agentes adventicios, etc.; de viabilidad y de cantidad: número de células y de tumorigenicidad si existen riesgos.
- Para productos de terapia génica, se debería presentar, por ejemplo, la caracterización del vector o plásmido en cuanto a identidad genética, integridad y secuencia del gen deseado, número de copias, título para vectores virales, pureza, estabilidad genética, entre otros parámetros.

- Se recomienda establecer un ensayo de potencia desde fases iniciales, para evaluar la actividad biológica, basado en el efecto biológico deseado y el mecanismo de acción propuesto.

i) Especificaciones de calidad:

- Información tabulada de los parámetros a evaluar para la liberación de lotes, los criterios de aceptación y los métodos de ensayo.
- Evaluar el contenido, identidad, pureza, potencia, ausencia de virus, ensayos microbiológicos: esterilidad, micoplasmas, endotoxinas (LAL/pirógenos).
- Justificación sobre los criterios de aceptación propuestos. En etapas tempranas pueden ser amplios, considerando que se dispone de datos limitados, ajustándose durante el transcurso del desarrollo.

j) Descripción de las metodologías analíticas utilizadas:

- Con relación a la validación, en fases tempranas del desarrollo clínico del producto, se debería demostrar la idoneidad de los métodos analíticos. Los criterios de aceptación y los parámetros a evaluar durante la validación, presentados en forma tabulada. Si se han realizado estudios de validación para los ensayos de fase temprana, se presentará un resumen tabulado de los resultados.
- Calificar o validar las modificaciones realizadas a un método analítico descrito en una farmacopea reconocida en Chile.
- Para los ensayos clínicos confirmatorios, se debería incluir un resumen tabulado de los parámetros de validación evaluados y sus resultados, correspondientes a los métodos analíticos utilizados en la liberación de lotes y estabilidad.
- En el caso de los productos de terapias avanzadas, independientemente de la fase del ensayo clínico, se debería justificar la idoneidad de los métodos analíticos utilizados para la detección/determinación de agentes virales y presentar resultados de la validación del método para evaluar esterilidad, de los métodos microbiológicos y para la detección/determinación de virus replicativos competentes.

k) Análisis de lotes:

- Información tabulada de los lotes a utilizar en el ensayo clínico y de los fabricados durante las diferentes etapas del desarrollo: número de lote, tamaño de lote, sitio de fabricación, fecha de fabricación, resultados de las especificaciones de calidad.

l) Sistema envase-cierre:

- Descripción de cada componente, especificaciones, información de compatibilidad con el producto.

m) Estabilidad:

- Información sobre la evaluación de la estabilidad en el envase y condiciones de almacenamiento propuestas, como estudios en condiciones a largo plazo, acelerados y de estrés, sean ciclos de congelación/descongelación, excursiones de temperatura, entre otros.
- Para productos de terapias avanzadas, si las células se criopreservan, describir el protocolo para evaluar la estabilidad en estas condiciones, sea congelación / descongelación y presentar resultados.
- Si el producto debe diluirse, reconstituirse o mezclarse previo a su administración, estudiar las condiciones de tiempo y temperatura y definir un período de eficacia en uso.

n) Descripción del placebo y sus controles: si procede.

o) Información del producto comparador:

Nombre, fabricante, lote, fecha de vencimiento, certificado de análisis.

II.- 3. Cambios durante el desarrollo.

Durante el desarrollo de un producto pueden producirse cambios que afectan las condiciones en las cuales se autorizó el estudio clínico, particularmente en el proceso de fabricación y la estrategia de control. Se deberían considerar estas modificaciones en el proceso, en cuanto a su impacto potencial en la calidad, seguridad y propiedades clínicas del producto.

Es importante que el patrocinador posea un sistema que permita evaluar, identificar, documentar y revisar los cambios en las diferentes etapas del desarrollo y, en todos los casos, realizar un análisis de riesgo e incluir la justificación correspondiente. Considerar que todas las modificaciones realizadas a lo establecido inicialmente, deben ser registradas y documentadas, tales como:

- 1. Fabricante del API y del producto terminado.*
- 2. Cambios en el proceso de fabricación como por ejemplo cambio de escala, nueva línea celular, expresión, adición/omisión de un paso, purificación, cambios en pasos que afecten remoción viral.*
- 3. Cambios que conllevan la presencia de nuevas impurezas o sustancias relacionadas al producto.*
- 4. Cambios en los criterios de selección de donantes.*
- 5. Cambio en especificaciones: ampliación de límites, eliminación o sustitución de ensayos.*
- 6. Cambios en la formulación, incluyendo ajuste de la concentración del principio activo y composición de excipientes.*
- 7. Material de envase primario o dispositivo de administración.*
- 8. Extensión del período de eficacia; cambio en condiciones de almacenamiento.*

III.- INFORMACIÓN NO CLÍNICA.

Los estudios pre-clínicos a realizar con productos biológicos se deberían llevar a cabo bajo los "Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio para la realización de Estudios Preclínicos", además de poseer los siguientes puntos, para justificar su investigación en seres humanos:

III.-1.- *Nombre y descripción del producto farmacéutico en investigación, incluyendo el método de obtención, la descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta de dosificación y periodo de tratamiento.*

III.-2.- *Referencias de la literatura y datos que sean relevantes para el ensayo y que proporcionen una justificación del mismo.*

III.-3.- *Hallazgos de los estudios no clínicos que puedan ser relevantes para el ensayo actual, destacando los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiera. Asimismo, describir las precauciones o la monitorización especial a realizar como parte de la investigación del producto farmacéutico. El enfoque debe estar en la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética, metabólica y clínica importante y disponible que sea relevante para la fase del desarrollo clínico del medicamento en investigación, considerando la*

metodología utilizada, los resultados y una discusión de la relevancia de los hallazgos para la indicación terapéutica investigada y los posibles efectos adversos y no intencionados en humanos.

La información facilitada incluirá lo siguiente en caso de ser conocido o estar disponible:

1. Especies estudiadas.
2. Número y sexo de los animales en cada grupo.
3. Unidad de dosis por ejemplo miligramo/kilogramo: mg/kg
4. Intervalo de dosis.
5. Vía de administración.
6. Intervalo de dosificación.
7. Información sobre la distribución sistémica.
8. Duración del seguimiento posterior a la exposición.
9. Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
 - 9.1.- Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos.
 - 9.2.- Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos.
 - 9.3.- Tiempo transcurrido hasta la aparición de los efectos.
 - 9.4.- Reversibilidad de los efectos.
 - 9.5.- Duración de los efectos.
 - 9.6.- Relación dosis respuesta.

III.-4.- Contar con los datos tabulados o listados, para reforzar la claridad de la presentación. Analizar los hallazgos más importantes de los estudios, incluyendo la relación dosis respuesta de los efectos observados, su relevancia y cualquier aspecto que debería ser estudiado en humanos. Comparar los hallazgos con las dosis efectivas y no tóxicas en las mismas especies animales, es decir, discutir el índice terapéutico. Valorar la relevancia de esta información para la dosificación propuesta en humanos. Comparar los niveles en sangre o tejido en base mayor que una relación mg/kg.

III.-5.- Descripción de la patología, y fundamentación del tratamiento basada en el mecanismo de acción del producto, que justifique su estudio en la población objetivo, contemplando posibles sesgos, que sean minimizados mediante criterios de selección y diseño del estudio.

Debido a las características específicas del “producto en investigación de terapia avanzada” (ATIMP, sigla en inglés), es posible que la mayoría de los datos de seguridad no-clínicos no estén disponibles antes de la primera administración en humanos. Por esto, la evaluación de que la información no-clínica disponible sea suficiente, se determina caso a caso, teniendo en cuenta los riesgos asociados al producto y al uso clínico previsto, la disponibilidad de modelos animales y la información pública disponible de algún tipo similar de productos. En casos excepcionales, cuando no se puedan generar datos *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo* con valor predictivo, proporcionar una evaluación integral de riesgos que aborde los riesgos relacionados con el ATIMP y su uso clínico, y describir medidas para mitigar los riesgos.

En resumen, como mínimo, debería estar disponible la siguiente información no clínica antes de la exposición en seres humanos:

- 5.1.- Demostración de prueba de concepto en un modelo relevante;
- 5.2.- Soporte para el uso de la ruta de administración, procedimiento de aplicación y dispositivos de aplicación;
- 5.3.- Apoyo a la selección de una dosis inicial segura y biológicamente efectiva con márgenes de seguridad adecuados para uso clínico;
- 5.4.- Datos de seguridad apropiados.

IV.- INFORMACIÓN CLÍNICA.

El estudio clínico a realizar con productos biológicos debiera incluir la siguiente información, adecuadamente fundamentada:

IV.-1.-Justificación del estudio, informando los siguientes tópicos:

1.1.- Nombre, descripción y metodología de obtención del producto farmacéutico en investigación.

1.2.- Resumen de los hallazgos de los estudios no clínicos y clínicos que puedan ser relevantes para el ensayo actual.

1.3.- Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiera, para los seres humanos.

1.4.- Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta de dosificación y periodo de tratamiento.

1.5.- Declaración de que el ensayo será realizado de acuerdo con el protocolo, las buenas prácticas clínicas y los requisitos legales pertinentes.

1.6.- Descripción de la población a estudiar.

1.7.- Referencias de la literatura y datos que sean relevantes para el ensayo y que proporcionen una justificación del mismo.

Elaborar una discusión rigurosa de los efectos conocidos de los productos farmacéuticos de investigación en humanos incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, dosis-respuesta, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas. Proporcionar un resumen de cada ensayo clínico finalizado.

Entregar los datos referentes a la seguridad, farmacodinamia, eficacia, así como los estudios dosis-respuesta de los productos farmacéuticos en investigación, incluyendo metabolitos, obtenidos en ensayos previos en humanos, en voluntarios sanos y/o pacientes. Analizar las implicaciones que conlleva esta información. En el caso de que se hayan realizado otros ensayos clínicos, el uso de resúmenes de la seguridad y eficacia de los distintos estudios por indicaciones y subgrupos facilitará la comprensión de los datos.

IV.-2.-Descripción detallada de los objetivos y finalidades del ensayo, y su debida relación con los parámetros utilizados para la medición de respuesta.

IV.-3.-Diseño del estudio, que debería incluir:

3.1.- Descripción específica de las variables principales y secundarias, si las hubiera, que se evaluarán en el ensayo.

3.2.- Una descripción del tipo/diseño del ensayo que se realizará, sea doble ciego, controlado con placebo, diseño paralelo, etc., y un diagrama esquemático del diseño del ensayo, procedimientos y periodos.

3.3.- Una descripción de las medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos, tales como aleatorización y enmascaramiento.

3.4.- Una descripción de los tratamientos del ensayo y de la dosis y pauta de tratamiento del producto farmacéutico en investigación. Además, incluir una descripción de la forma farmacéutica, envasado y etiquetado del medicamento en investigación.

3.5.- La duración esperada de la participación de los sujetos y una descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del ensayo, incluyendo el seguimiento.

3.6.- Una descripción de los "criterios de finalización" y de los "criterios de interrupción", en parte o durante todo el estudio o de los sujetos.

3.7.- Los procedimientos para contabilizar el producto farmacéutico en investigación, incluyendo el placebo y el comparador, si lo hubiera.

3.8.- El mantenimiento de los códigos de aleatorización del tratamiento del ensayo y los procedimientos para la apertura de los mismos. Los registros permitirán una identificación fácil de cada voluntario sea sano o enfermo, debiéndose incluir una copia del Formulario de Registro Individual (CRF, siglas en inglés).

IV.-4.-Procedimientos contemplados para la selección y retirada de sujetos, incluyendo:

4.1.- Criterios de inclusión de los sujetos.

4.2.- Criterios de exclusión de los sujetos.

4.3.- Criterios de retirada de los sujetos, es decir, finalizar el tratamiento del ensayo y los procedimientos que especifican:

4.3.1.- Cuándo y cómo retirar a los sujetos del ensayo o del tratamiento con el producto farmacéutico en investigación.

4.3.2.- El tipo de datos y el calendario en que se recogerán los datos de los sujetos retirados.

4.3.3.- Si van a ser reemplazados los sujetos y cómo se realizará.

4.3.4.- El seguimiento de los sujetos retirados del ensayo o del tratamiento con el producto farmacéutico en investigación.

IV.-5.-Información sobre el tratamiento de los sujetos, incluyendo:

5.1.- Los tratamientos, incluyendo el nombre de todos los medicamentos, la dosis, esquema de dosificación, la vía o modo de administración y los periodos de tratamiento, incluyendo los periodos de seguimiento para los sujetos de cada grupo o brazo de tratamiento del ensayo.

5.2.- Los medicamentos o tratamientos permitidos incluyendo la medicación de rescate y los medicamentos no permitidos antes de y/o durante el ensayo.

5.3.- Los procedimientos para monitorizar el cumplimiento terapéutico del sujeto.

IV.-6.-Valoración de la eficacia, detallando:

6.1.- La especificación de los parámetros de eficacia.

6.2.- Los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de eficacia.

IV.-7.-Valoración de seguridad, detallando:

7.1.- La especificación de los parámetros de seguridad.

7.2.- Los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad.

7.3.- Los procedimientos para obtener los informes de los acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para el registro y comunicación de los mismos.

7.4.- El tipo y la duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos.

IV.-8.-Metodología estadística, señalando:

8.1.- Descripción de los métodos estadísticos que se usarán, incluyendo el calendario de todos los análisis intermedios planificados.

8.2.- El número previsto de sujetos que se incluirán. En los ensayos multicéntricos, especificar el número previsto de sujetos que se incluirán en cada centro donde se realizará el ensayo. Justificación del cálculo del tamaño de la muestra, incluyendo la explicación o cálculo del poder estadístico del ensayo y la argumentación clínica de dicho tamaño.

8.3.- El nivel de significación que será utilizado.

8.4.- Los criterios estadísticos conducentes a la finalización del ensayo.

8.5.- El procedimiento utilizado para contabilizar los datos perdidos, no utilizados y erróneos.

8.6.- Procedimiento de comunicación de todas las desviaciones del plan estadístico original. Toda desviación deberá ser descrita y justificada en el protocolo y/o en el informe final, si corresponde.

8.7.- La selección de los sujetos que se van a incluir en cada análisis, por ejemplo, todos los sujetos aleatorizados, tratados, elegibles y evaluables.

IV.-9.-Consideraciones éticas relacionadas con el ensayo:

9.1.- Consideraciones generales: Aceptación de las normas nacionales e internacionales, versión actual de la declaración de Helsinki.

9.2.- Información que será proporcionada a los sujetos y tipo de consentimiento que será solicitado en el ensayo.

9.3.- Especificar quiénes tendrán acceso a los datos de los sujetos con el fin de garantizar la confidencialidad.

9.4.- Declaración de cumplimiento de las buenas prácticas clínicas.

CONSIDERACIONES A TENER EN ESTUDIOS CON TERAPIAS AVANZADAS.

Los estudios clínicos con terapias avanzadas, considerarán lo siguiente:

a) Población de estudio: *la elección de la población de estudio debe tener en cuenta una favorable relación entre los riesgos y beneficios para los sujetos, así como la capacidad de proporcionar datos interpretables. Los ejemplos de consideraciones relacionadas con los riesgos y beneficios para los sujetos incluyen los siguientes:*

a.1) *La relación de los beneficios anticipados con los riesgos potenciales del ATIMP debería ser al menos tan favorable como las alternativas existentes. Prestar especial atención en los casos en que la exposición del ensayo clínico sujeto al ATIMP sea duradera y/o irreversible.*

a.2) *Cuando la población de ensayos clínicos involucra sujetos pediátricos o fetos, por ejemplo, tratamiento en el útero o tratamiento de la madre que da a luz al niño, se debería considerar la implementación de salvaguardas adicionales, que debieran adaptarse a las características específicas del producto, enfermedad tratada y la etapa de desarrollo de la población. Si bien en general es aconsejable escalonar los ensayos por edad, se reconoce que el tratamiento del paciente a una edad muy temprana puede ser necesario sin un enfoque escalonado, por ejemplo, enfermedades genéticas graves en las que el daño irreparable se produce temprano y/o donde se espera que el medicamento beneficie a los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad, o en caso de afecciones potencialmente mortales.*

Se espera que se realicen estudios previos en adultos, a menos que la afección estudiada ponga en peligro la vida, o que el titular justifique debidamente por qué no sería ético, factible o relevante tal tipo de estudio.

Para las poblaciones que en última instancia podrían ser susceptibles de trasplante, el titular debería considerar si la exposición al ATIMP causaría sensibilización y podría comprometer el éxito futuro del mismo. En el caso de los medicamentos de terapia génica, se debería tener en cuenta el impacto de la inmunidad preexistente.

El estado de salud del sujeto que es parte de un ensayo clínico debería considerarse en el diseño del estudio, en particular en casos de enfermedades potencialmente mortales donde existe riesgo que los sujetos no sobrevivan hasta la administración del medicamento en investigación, por ejemplo, se requiere un período prolongado para la fabricación y el paciente está en una condición demasiado crítica para sobrevivir.

b) Cohortes: *el tamaño de la cohorte depende de la prevalencia de la enfermedad y la capacidad de fabricación, por lo que el patrocinador debería considerar estos aspectos, para cumplir con los objetivos del estudio.*

Dependiendo del grado de preocupación por la seguridad, el tratamiento escalonado de sujetos individuales dentro de cada nueva cohorte y entre cohortes debe considerarse en los ensayos clínicos de fase temprana.

c) Comparadores: *si no hay un comparador activo disponible, se puede considerar la comparación con el mejor nivel de atención disponible, o un control intra-sujeto, siempre que esté debidamente justificado, como es el caso cuando se investigan los niveles de*

biomarcadores antes y después del tratamiento para un sustituto establecido, o en ensayos que involucran sujetos con hemofilia A y B, donde estos pueden actuar como sus propios controles durante la fase previa al tratamiento del estudio clínico.

- d) **Cegamiento:** si bien la comparación con el estándar de atención o frente a ningún tratamiento puede hacer que el doble cegamiento para el investigador o el equipo del investigador quirúrgico sea inviable o poco ético, el cegamiento para los sujetos debe mantenerse siempre que sea posible. Además, cuando el investigador no está cegado, se debe considerar la evaluación del resultado por observador cegado.
- e) **Placebo:** El uso de placebo debe estar justificado científica y éticamente. Cuando se requieren procedimientos invasivos para administrar el ATIMP o para la recolección/extracción de las células/tejidos, los grupos de control que reciben placebo no deben someterse a un procedimiento si presenta un riesgo mayor que el mínimo. El riesgo planteado por el procedimiento debe explicarse debidamente en el protocolo. Hay que considerar que el modo de aplicación puede dificultar el uso de controles de placebo y/o puede requerir entrenamiento específico por parte del equipo de investigación, lo cual debe estar debidamente justificado, en caso de presentarse.
- f) **Dosificación:** los ensayos clínicos de fase temprana deben intentar definir el rango de dosis que se utilizará en el ensayo fundamental. Dado que la determinación de la dosis puede ser un ejercicio complejo, el titular debería considerar debidamente aspectos tales como:
 - 1. Las células que están activas pueden ser difíciles de identificar y pueden ser diferentes de las que causan eventos o reacciones adversas a los medicamentos (RAM).
 - 2. En algunos casos, el ATIMP puede contener partículas inactivas, por ejemplo, cápsidas vacías o partículas similares a virus que pueden afectar la eficiencia y la potencia de la transducción.
 - 3. Para algunos productos autólogos o productos alogénicos específicos del paciente, los números de células pueden variar para cada dosis debido a la variabilidad intrínseca de los materiales de partida.
 - 4. El efecto terapéutico puede estar relacionado con el injerto o la eficiencia de transducción.

Los aspectos de la dosificación y la repetibilidad del tratamiento deben considerarse en función de las características específicas del producto. Así, cuando se espera que el ATIMP tenga efectos a largo plazo, se debería considerar el aumento de la dosis y la administración repetida con el fin de mejorar el control de los riesgos de toxicidad para el sujeto. Sin embargo, una estrategia de escalado de dosis puede no ser necesaria, cuando no existen problemas de toxicidad asociados con el ATIMP en investigación. Por el contrario, será apropiada cuando no es posible volver a administrar el producto o cuando la nueva administración implica un riesgo adicional de un procedimiento quirúrgico, donde la dosis exploratoria elegida debe ser una dosis terapéutica para el sujeto, teniendo en cuenta el margen de seguridad no clínico observado.

Una justificación para una definición de dosis basada en datos publicados de la literatura requiere un análisis exhaustivo de la comparabilidad entre productos, incluidos los aspectos relacionados con el material de partida y el proceso de fabricación, así como las características de las poblaciones de pacientes tratadas.

Siempre se debe proporcionar una descripción y justificación de la dosis en el protocolo. Además, en el caso de ATIMP con regímenes de dosificación complejos, el manual del investigador debe contener explicaciones adecuadas de la justificación para garantizar un nivel adecuado de comprensión y cumplimiento por parte del investigador y los involucrados en el ensayo clínico.

- g) Fin del Estudio:** *la definición debe ser clara e inequívoca. Debido al modo de acción, la novedad y las incertidumbres científicas que pueden existir en relación con los ATIMP, podría ser necesario que los pacientes reciban un seguimiento a largo plazo después del tratamiento. En estos casos, es especialmente importante definir claramente el evento que marca el final del ensayo y explicar en el protocolo cómo se realizarán las actividades de seguimiento después del final del estudio clínico.*

Cumpliendo los puntos anteriores, y otorgando una justificación científica suficiente para la realización de la investigación clínica en seres humanos, acorde a la reglamentación vigente y a los lineamientos internacionales, y contando con las respectivas autorizaciones del Comité de Ética y del Director del Centro, se debería solicitar al ISP la autorización de uso de productos farmacéuticos y de realización del estudio clínico en el país. Para ello, se debe contar con los antecedentes de calidad del producto farmacéutico biológico, y los documentos especificados en el instructivo disponible en página web y conforme a la normativa vigente para la realización de estudios clínicos en el país.

V.- AUTORIZACIÓN DE ESTABLECIMIENTOS DE PRODUCCIÓN.

Los productos en investigación clínica deberían fabricarse en establecimientos autorizados por el ISP bajo la normativa sanitaria vigente, debiendo corresponder a los laboratorios farmacéuticos de producción.

Todo laboratorio farmacéutico de producción será especialmente diseñado, su tamaño y construcción deberían cumplir con las disposiciones de la reglamentación sanitaria vigente, entre ellas las BPM y BPL.

V.-1.- Planta física de un laboratorio farmacéutico de producción:

La planta física debería considerar a lo menos las siguientes áreas, las que estarán claramente especificadas en los planos arquitectónicos presentados y aprobados por el Instituto:

- 1. Recepción y muestreo de los materiales y productos.*
- 2. Cuarentena de los materiales y productos.*
- 3. Muestreo de materias primas.*
- 4. Fraccionamiento de materias primas.*
- 5. Almacenamiento de materiales aprobados.*
- 6. Almacenamiento de materiales rechazados.*
- 7. Fabricación.*
- 8. Lavado y secado de utensilios y materiales.*
- 9. Envasado primario y etiquetado.*
- 10. Envasado secundario y rotulado.*
- 11. Cuarentena de productos terminados y de los sometidos a control de serie, cuando procediere.*
- 12. Almacenamiento de productos terminados aprobados.*
- 13. Almacenamiento de muestras.*
- 14. Almacenamiento de productos retirados.*

15. Almacenamiento de productos rechazados.
16. Almacenamiento de productos devueltos.
17. Almacenamiento de productos en proceso.
18. Laboratorio de control de calidad.
19. Áreas para operaciones de control de calidad de productos en proceso.
20. Fabricación y fraccionamiento estéril y aséptico de productos farmacéuticos, en conformidad a las BPM.
21. Despacho.
22. Mantención.
23. Oficinas para los profesionales responsables.
24. Baño y vestuarios para el uso del personal, previo al ingreso o egreso a la planta.
25. Otras áreas particulares del tipo de establecimiento que se requiere autorizar.

La implementación de las áreas antes descritas, será evaluada caso a caso, teniendo en consideración que las instalaciones deberían estar situadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas en función de las operaciones previstas, adoptando los lineamientos señalados en las normas de buenas prácticas que le sean aplicables.

V.-2.- *El proceso de autorización de un laboratorio farmacéutico de producción comienza con:*

1. *Evaluación de planos y diagramas de flujos del establecimiento. Se evalúan los flujos de materiales y de personas, donde la instalación considera las áreas mínimas indicadas en el punto anterior, conforme a lo estipulado en la normativa sanitaria. El proceso de evaluación concluye hasta llegar a la conformidad del plano de la instalación.*
2. *Solicitud de instalación, la cual autoriza los planos anteriormente revisados y permite la construcción del establecimiento. Adjuntar planos y documentación legal que acredite título y posesión del establecimiento.*
3. *Solicitud de funcionamiento. Requerir cuando esté concluida la construcción y la habilitación del establecimiento, es decir, cuenta con los sistemas de apoyo crítico instalados y calificados, instrumentos y equipos instalados y calificados, y la implementación de procedimientos conforme a la BPM y BPL. Adjuntar a la solicitud toda la documentación técnica que acredite lo anterior.*

Cabe señalar que cualquier modificación efectuada a la planta física autorizada, se solicita formalmente y se autoriza por el Instituto de Salud Pública de Chile.

VI.- CONSIDERACIONES GENERALES DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOLÓGICOS DESTINADOS A SU USO EN INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS EN SERES HUMANOS.

A continuación, se describen aspectos generales de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) a considerar en la elaboración de productos biológicos en investigación, sean de fabricación por cuenta propia o por convenio con un tercero.

Las BPM de producción de medicamentos ya se encuentran definidas en la normativa sanitaria, sin embargo, a continuación, se complementan las BPM con algunas exigencias específicas para este tipo de productos y en algunos casos se citan desde la norma general, todo esto para darle coherencia e integralidad al documento.

VI.-1. - Aspectos generales.

1.1.- *La fabricación de medicamentos en investigación debería seguir los lineamientos de las BPM de productos biológicos y de productos estériles fabricándose de acuerdo a estándares de calidad equivalentes a los productos fabricados que cuenten con registro sanitario.*

1.2.- *La fabricación de medicamentos biológicos en investigación, su control y administración, requieren ciertas consideraciones y precauciones específicas derivadas de la naturaleza de estos productos y sus procesos. Estos procesos biológicos pueden mostrar variabilidad inherente, de modo que el alcance y la naturaleza de los subproductos también pueden ser variables.*

1.3.- *El enfoque basado en el riesgo es aplicable a todos los tipos de fabricación de medicamentos biológicos en investigación, de igual manera, a todos los tipos de entorno y ser utilizados para desarrollar la estrategia de control a lo largo de todas las etapas de manufactura con el fin de minimizar la variabilidad y reducir la posibilidad de contaminación y contaminación cruzada.*

1.4.- *Es importante en fases tempranas (estudios exploratorios), que la descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso, se basen en un enfoque de riesgo, el que debería mantenerse durante todo el desarrollo del ensayo clínico.*

1.5.- *La aplicación de las BPM a los medicamentos en investigación está destinada a proteger a los sujetos del ensayo clínico y también es importante para la fiabilidad de los resultados del ensayo clínico, garantizando en particular la consistencia del producto, de tal modo que los resultados del ensayo clínico no se vean afectados por una fabricación deficiente.*

1.6.- *Es importante asegurar que los datos obtenidos a partir de las fases tempranas de un ensayo clínico puedan utilizarse en fases posteriores de desarrollo. Por lo tanto, es necesario establecer un sistema de calidad funcional para la fabricación de medicamentos en investigación.*

1.7.- *La calidad y la seguridad del producto deberían garantizarse desde las primeras etapas del desarrollo, sin embargo, se reconoce que existe un aumento gradual en el conocimiento del producto, por lo cual los procedimientos de fabricación y los métodos de control serán más detallados en fases posteriores.*

1.8.- *Cuando se usan células humanas o animales como materiales de partida biológicos en el proceso de fabricación de productos en investigación, establecer controles apropiados sobre su origen, análisis, transporte y almacenamiento. Así como también incluir los criterios de selección del donante.*

1.9.- *La responsabilidad de la fabricación de medicamentos en investigación, recae además del titular, en el fabricante del producto.*

1.10.- *En el caso de los medicamentos en investigación, el titular y el fabricante asegurarán y garantizará la calidad, seguridad y trazabilidad, en el desarrollo del ensayo clínico.*

1.11.- *En la aplicación de los requerimientos de BPM para productos en investigación, es posible un cierto grado de flexibilidad, para que el fabricante pueda implementar las medidas más apropiadas teniendo en cuenta las características del proceso de fabricación y del producto, principalmente en las fases tempranas de los ensayos clínicos, como los ensayos exploratorios, debido al conocimiento incompleto sobre el producto, así como al carácter evolutivo de los procesos rutinarios.*

VI.-2.- Personal.

2.1.- El fabricante de productos farmacéuticos para investigación debería disponer de personal con la calificación y experiencia práctica adecuada acorde a las operaciones previstas.

2.2.- Todo el personal involucrado en la fabricación o el control de un producto farmacéutico para investigación debería estar en conocimiento de los documentos donde se describen claramente sus funciones, obligaciones y responsabilidades, y mantener los registros correspondientes.

Designar separadamente a los responsables de la producción, del control de calidad y del aseguramiento de la calidad, siguiendo las normas generales asociadas a la manufactura de productos farmacéuticos. Todas las operaciones de producción se llevarán a cabo bajo el control de un profesional responsable claramente identificado.

VI.-3.- Capacitación.

3.1.- Contar con personal entrenado sobre los principios de las BPM que les afecten, así como recibir formación inicial y periódica acorde a sus tareas asignadas, que incluyan conceptos de aseguramiento de calidad, de monitoreo ambiental, vestimenta, manejo de desvíos, auto-inspecciones, resultados fuera de especificaciones, entre otros aspectos.

3.2.- Contar con personal entrenado sobre requisitos específicos de fabricación, análisis y trazabilidad del producto.

3.3.- Disponer de un procedimiento de capacitación y mantener los registros correspondientes en el establecimiento.

VI.-4.- Higiene del personal.

4.1.- Considerar el estado de salud del personal, para garantizar la seguridad del producto. Cualquier cambio en el estado de salud del personal que pueda afectar negativamente la calidad del producto, lo excluirá del trabajo en el área de producción, manteniendo los registros de ello. El personal dedicado a la producción, al mantenimiento, las pruebas y al cuidado de los animales, y las inspecciones, debería ser vacunado con vacunas específicas y tener controles de salud periódicos.

4.2.- Prohibir comer, beber, mascar o fumar, así como almacenar comida o medicamentos del personal en las áreas de producción y almacenamiento.

4.3.- La vestimenta requerida en las áreas limpias, será de acuerdo a la clasificación de las áreas.

4.4.- El establecimiento dispondrá de un procedimiento de higiene, vestimenta y normas al interior del laboratorio, manteniendo los registros correspondientes a la entrega de los elementos de seguridad y las normas de seguridad correspondientes.

VI.-5.- Instalaciones, equipamiento y mantenimiento.

5.1.- Las instalaciones estarán ubicadas, diseñadas, instaladas, construidas, adaptadas y mantenidas de forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas.

5.2.- La disposición y el diseño de las instalaciones tendrán como objetivo minimizar el riesgo de errores y permitir un orden, limpieza, sanitización y mantenimiento efectivo con la finalidad de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

5.3.- Las áreas de almacenamiento estarán diseñadas o adaptadas para garantizar buenas condiciones de almacenamiento. Estarán limpias, secas, suficientemente iluminadas y mantenidas dentro de límites de temperatura y humedad requeridos por el tipo de material y/o productos almacenados. Cuando se requieran condiciones especiales de almacenamiento, por ejemplo, de temperatura, humedad, éstas deben ser establecidas, proporcionadas de manera continua, controladas, monitoreadas y registradas.

5.4.- Cuando el estado de cuarentena está asegurado por el almacenamiento en áreas separadas, estas áreas estarán claramente demarcadas, indicadas/señalizadas y su acceso quedará restringido al personal autorizado. Cualquier sistema que reemplace la cuarentena física debería proporcionar condiciones equivalentes de seguridad.

5.5.- Contar con un área separada, dedicada e independiente para el muestreo de las materias primas y materiales de envase, cuando por su naturaleza lo requieran, que cumpla al menos con las mismas condiciones ambientales del área de producción donde serán utilizados.

5.6.- El fraccionamiento/pesada de las materias primas y la estimación de su rendimiento por pesaje se realizará en áreas de pesada/fraccionamiento separadas y dedicadas diseñadas para este fin, como, por ejemplo, con dispositivos para el control y/o extracción localizada del polvo. Estas áreas pueden ser parte del área de almacenamiento o del área de producción.

5.7.- Las instalaciones estarán dispuestas preferentemente de tal forma que permitan que la producción pueda llevarse a cabo en áreas conectadas en un orden y flujo lógicos, en correspondencia a la secuencia de las operaciones de producción y a los requisitos de limpieza y sanitización requeridos.

5.8.- La adecuación del espacio de trabajo y de almacenamiento durante el procesamiento permitirá el posicionamiento ordenado y lógico de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre diferentes productos farmacéuticos o sus componentes, se evite la contaminación cruzada y se reduzca el riesgo de omisión o aplicación incorrecta de cualquiera de las etapas y operaciones de fabricación, almacenamiento o de control de calidad.

5.9.- En el lugar donde las materias primas, los materiales de envase primario y los productos intermedios o a granel se encuentren expuestos al ambiente, las superficies interiores, como paredes, pisos y cielorraso, deberían ser lisas, presentar esquinas con bordes redondeados y no tener grietas, aberturas y hendiduras, no desprender partículas, y permitir una limpieza fácil, efectiva y su desinfección.

5.10.- Las cañerías y tuberías, los montajes y accesorios de iluminación, los puntos de ventilación y otros servicios deberían estar diseñados y ubicados para evitar la creación de recovecos/hendiduras que sean difíciles de limpiar. Si es posible, para propósitos de su mantenimiento, estos deberían ser accesibles por fuera de las áreas de fabricación.

5.11.- Los desagües deberían ser del tamaño requerido/exigido/necesario y estar diseñados y equipados para evitar el refluo. Evitar los canales abiertos siempre que sea posible, pero si son

necesarios, deberían ser poco profundos y presentar una forma que permita facilitar su limpieza y desinfección.

5.12.- Las áreas de producción deberían ser ventiladas de manera efectiva, con instalaciones de control de aire, incluyendo la filtración de aire a un nivel suficiente para evitar la contaminación y la contaminación cruzada, así como también el control de la temperatura y la humedad, apropiadas tanto para los productos manipulados como para las operaciones llevadas a cabo en ellas y para el ambiente externo.

Las áreas deberían ser calificadas de acuerdo a requerimientos acordes con el tipo de productos a elaborar. Estas áreas deberían ser monitoreadas regularmente, utilizando instrumentos calibrados, durante los períodos de producción y no producción para asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño.

5.13.- Las instalaciones para el envasado y empaque de productos farmacéuticos estarán diseñadas específicamente y presentarán una distribución adecuada para evitar las confusiones, mezclas y la contaminación o contaminación cruzada.

5.14.- Los laboratorios de control de calidad estarán separados de las áreas de producción y almacenamiento. Las áreas donde se realicen métodos de análisis biológicos o microbiológicos, estarán separadas unas de otras.

5.15.- Los laboratorios de control de calidad serán diseñados para adaptarse a las operaciones que se llevarán a cabo en ellos. Contar con espacio suficiente para que el personal pueda realizar el trabajo de acuerdo con las pruebas y análisis que realizan, para evitar confusiones y contaminación cruzada, y cumplir con las exigencias de seguridad establecidas.

Contar con un adecuado espacio para el almacenamiento de las muestras, sustancias y estándares de referencia, si es necesario, bajo refrigeración, congelación, congelación profunda y/o ultracongelación, solventes, reactivos y registros. Todas las condiciones de almacenamiento especificadas serán controladas, monitoreadas y registradas.

5.16.- El diseño de los laboratorios tendrá en cuenta la idoneidad de los materiales de construcción, para proporcionar una adecuada ventilación y prevenir la acumulación de vapores/humos nocivos. Contar con un suministro de aire separado para los laboratorios de control de calidad y las áreas de producción. Se necesitan unidades de tratamiento de aire separadas y otras disposiciones para los laboratorios biológicos, microbiológicos y de productos radioactivos.

5.17.- Las áreas donde se manejan organismos de los grupos 3 o 4 de riesgo de bioseguridad, deberían siempre tener una presión de aire negativa en relación con el ambiente que la rodea. Esto asegurará la contención del organismo en eventos poco probables, como fallas del enclavamiento de las puertas.

5.18.- El equipo de contención primario será diseñado e inicialmente calificado para la integridad a fin de garantizar la prevención del escape de agentes biológicos y/o material en el área de trabajo inmediata y en el ambiente exterior.

5.19.- El establecimiento debería contar con la calificación del sistema de calidad del aire de acuerdo a las normas ISO 14644 y la calificación de las áreas para controlar adecuadamente el riesgo de contaminación microbiana o por partículas no viables. Cualquier otro aspecto de los

locales que sea crítico teniendo en cuenta los riesgos específicos del proceso de fabricación previsto, debería estar calificado.

5.20.- *Los equipos estarán ubicados, diseñados, contruidos, adaptados, limpiados, sanitizados, si aplica, mantenidos y calificados para satisfacer las operaciones que se lleven a cabo. El diseño, distribución y disposición de los equipos tendrán como objetivo minimizar el riesgo de errores y permitir una limpieza, sanitización, operación, calificación y mantenimiento efectivos para evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.*

5.21.- *Las instalaciones en las que se albergan animales de laboratorio (biotérios) deberían estar aisladas de las áreas de producción, almacenamiento y control de la calidad con entrada y sistemas de tratamiento de aire separados. Establecer restricciones adecuadas del movimiento de personal y materiales.*

5.22.- *La infraestructura física de un banco de células y tejidos, incluyendo las instalaciones y el espacio del entorno físico de trabajo, deberían ubicarse, diseñarse, construirse, adaptarse y ser mantenidas de forma de estar en conformidad con las actividades y procedimientos que se llevarán a cabo, siguiendo los objetivos de aseguramiento de la calidad para minimizar los riesgos asociados a las actividades realizadas.*

5.23.- *Siempre que sea posible, considerar el uso de sistemas cerrados para mejorar la asepsia y la contención. Cuando se utilizan sistemas abiertos durante el procesamiento, por ejemplo, durante la adición de suplementos de crecimiento, medios de cultivo, tampones y gases, y durante el muestreo y las manipulaciones asépticas durante el manejo de células vivas como en los medicamentos de terapia celular, establecer medidas de control para evitar la contaminación, mezcla y contaminación cruzada.*

5.24.- *Los equipos de producción no deberían presentar peligro alguno para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con las materias primas o el producto, en cualquier etapa, no deberían ser reactivas (reaccionar con éste), aditivas (adicionarse al mismo) o absorbentes (absorberlo) a un grado que afecte la calidad del producto.*

5.25.- *Todos los equipos, instrumentos, sistemas y accesorios estarán identificados en forma única y serán trazables a listados oficiales de la compañía y a la documentación que los involucre, contando con mecanismos de identificación de utensilios.*

5.26.- *Los equipos utilizados en operaciones de producción o control estarán calibrados y calificados, debidamente identificados con una codificación interna.*

5.27.- *La integridad de los componentes de los equipos se comprobará teniendo en cuenta el riesgo específico del producto y el proceso de fabricación previsto, por ejemplo, garantizando la integridad estructural durante la congelación y descongelación.*

5.28.- *En fases tempranas de investigación clínica, como los estudios exploratorios, la calibración y las actividades de mantenimiento, se efectuarán a intervalos apropiados, los cuales pueden estar basados en un análisis de riesgos.*

5.29.- *El establecimiento dispondrá de un programa de calificación, mantención y calibración de equipos definidos, así como los instructivos y bitácoras de uso correspondientes.*

VI.-6.- Documentación.

6.1.- La documentación constituye una parte fundamental del sistema de calidad y es un elemento clave de las BPM. El objetivo principal del sistema de documentación utilizado debería establecer, controlar, monitorizar y registrar todas las actividades que de forma directa o indirecta puedan afectar a la calidad de los medicamentos en investigación. También mantener los registros necesarios para asegurar la trazabilidad.

6.2.- Los dos tipos principales de documentación relevantes para el sistema de garantía de calidad: especificaciones/instrucciones (incluyendo requisitos técnicos, procedimientos estandarizados de trabajo y contratos) y registros/informes.

6.3.- La documentación puede existir en diferentes formatos, papel, formato electrónico, medios fotográficos o grabaciones de vídeo. Independientemente del formato, mantener los datos, asegurando su integridad.

6.4.- El nivel de documentación variará en función del producto y de la etapa de desarrollo. Como mínimo, documentar lo siguiente:

1. Especificaciones e instrucciones
2. Órdenes de pedido
3. Registros de recepción de cada entrega de materias primas, materiales de partida, graneles, productos intermedios, así como de materiales de acondicionamiento primario.
4. Expediente de especificaciones del producto.
5. Fórmula patrón y método patrón
6. Registros de producción, control y envasado, por cada lote procesado.
7. Instrucciones de envasado
8. Resultados de los ensayos de liberación
9. Registros de monitorización ambiental.
10. Programa de estabilidad en curso.
11. Protocolos e Informes de calificación y validación.

Los registros de los lotes procesados y empacados, serán retenidos y conservados por al menos 5 años después que se haya dado término o discontinuado el estudio clínico.

VI.-7. - Aseguramiento de la calidad.

7.1.- Se recomienda disponer de un manual de calidad, que abarque la documentación adecuada sobre las políticas y procedimientos que serán aplicados por el fabricante, con el fin de asegurar la calidad, esto es:

1. La calificación de las áreas limpias y equipos.
2. Procedimiento de muestreo.
3. Validación de proceso.
4. Validación de métodos analíticos.
5. Mantenimiento y calibración de equipos.
6. Procedimientos de limpieza y sanitización.
7. Monitoreo ambiental.
8. Procedimientos de desviaciones y no conformidades.
9. Procedimiento de control de cambios.

- 10. Procedimientos de acciones correctivas y preventivas.*
- 11. Procedimiento de resultados fuera de especificaciones.*
- 12. Procedimientos de retiro del producto en investigación.*

7.2.- La documentación sobre las políticas y procedimientos anteriores se ajustará a la etapa de desarrollo. La documentación para los ensayos clínicos exploratorios puede ser más limitada, pero se espera que se vaya ampliando en las fases posteriores del desarrollo.

7.3.- Disponer de cuadernos de registro o bitácoras para los equipos utilizados en operaciones críticas de fabricación y control.

7.4.- Cualquier desvío o resultados fuera de especificación, será registrada e investigada, tomándose las acciones correctivas y preventivas adecuadas.

7.5.- Contar con un programa de auto-inspecciones, auditorías de calidad y los informes que contengan todas las observaciones realizadas durante las auditorías y, en su caso, las propuestas de medidas correctivas y preventivas.

También registrar las conclusiones sobre las acciones tomadas posteriormente y la toma de conocimiento por parte de la alta dirección del fabricante como del titular del estudio de los resultados obtenidos.

7.6.- Contar con un procedimiento y la calificación respectiva de los proveedores tanto de materias primas, insumos y materiales de partida, si procede.

7.7.- El laboratorio de producción para investigación contará con un archivo maestro del sitio (Site Master File, en inglés) para cada planta que intervenga en la fabricación de los medicamentos en investigación.

VI.-8.- Control de cambios.

8.1.- Controlar los cambios conforme a un procedimiento escrito, ya que los cambios pueden tener incidencia en un servicio, sistema o parte de un equipo calificado, y un proceso y/o procedimiento validado.

8.2.- El procedimiento describirá las acciones a tomar, incluyendo la necesidad de calificar o validar y la extensión de la calificación o validación a llevarse a cabo.

8.3.- Los cambios deberían ser solicitados, documentados y aprobados formalmente antes de su implementación, manteniendo los registros.

VI.-9. - Trazabilidad de datos.

9.1.- Contar con un sistema que permita el seguimiento del producto en cada etapa del proceso de fabricación y en el caso de productos de terapias avanzadas, el seguimiento bidireccional de las células/tejidos contenidos en los medicamentos en investigación desde el momento de la donación, pasando por la fabricación hasta la entrega del producto terminado al receptor. Dicho sistema, que podrá ser manual o electrónico, establecerá desde el inicio de la fabricación de lotes para uso clínico.

9.2.- La información de la trazabilidad abarcará también las materias primas y todas las sustancias que entren en contacto con el producto.

VI.-10.- Producción.

10.1.- Antes de comenzar cualquier operación de fabricación, tomar medidas para garantizar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y exentos de cualquier material de partida, producto, productos residuales o documentos que no sean necesarios para la operación actual.

10.2.- En cada etapa de producción, los productos y materiales se protegerán frente a la contaminación microbiana o de otro tipo, por ejemplo, pirógenos/endotoxinas y partículas, como partículas de vidrio u otras partículas visibles o sub-visibles. También se aplicarán medidas para proteger la preparación de soluciones, incluidas soluciones tampón, y otros suplementos.

10.3.- Establecer estrategias de control, abordando todos los posibles riesgos, incluyendo medidas a nivel de instalaciones, equipos, personal, materiales de partida y materias primas. La esterilización y sanitización deberían ser eficaces al igual que el sistema de monitorización.

10.4.- Los derrames accidentales, especialmente de organismos vivos, deberían tratarse de forma rápida y segura, disponiéndose de medidas de descontaminación validadas teniendo en cuenta el organismo utilizado en la producción, así como los riesgos asociados a los materiales biológicos pertinentes.

10.5.- Es probable que el etiquetado y empaquetado de los productos en investigación sean más complejos y propensos a errores, que también son más difíciles de detectar, ya que se usan etiquetas "cegadas". Por lo anterior, deberían intensificarse los procedimientos de supervisión, como la conciliación de etiquetas, el despeje de línea, etc., y las verificaciones independientes por parte del personal de control de calidad.

10.6.- El embalaje garantizará que el producto en investigación permanezca en buenas condiciones durante el transporte y el almacenamiento en destinos intermedios. Cualquier apertura o manipulación del embalaje exterior durante el transporte debería ser fácilmente discernible.

10.7.- En la fabricación de productos "cegados", el control en proceso debería incluir un chequeo de la similitud en la apariencia y cualquier otra característica requerida de los diferentes productos que se comparan.

10.8.- En el caso de usar equipos automatizados, el fabricante tiene que asegurar la idoneidad del equipo para la finalidad específica prevista.

VI.-11. - Limpieza y sanitización.

11.1.- Contar con procedimientos de limpieza que incluya la técnica, el número de etapas de sanitización, entre otros. Este procedimiento se adaptará a las características específicas del producto y del proceso de fabricación, utilizando una evaluación del riesgo para determinar cuáles son los procedimientos de limpieza y/o descontaminación que son necesarios, incluida su periodicidad. Como mínimo, debería haber una limpieza / descontaminación adecuada entre cada lote. Este procedimiento debe validarse.

11.2.- Tomar precauciones ambientales y de seguridad del personal durante los procesos de limpieza y sanitización. El uso de agentes de limpieza y sanitización no debería representar ningún riesgo importante para el desempeño de los equipos.

11.3.- Los equipos de producción deberían limpiarse a fondo de acuerdo a un procedimiento establecido, con una frecuencia programada, y conservarse solamente en estado limpio y seco. La vigencia de la limpieza debería ser establecida.

VI.-12.- Sistemas de apoyo crítico.

12.1.- Deberían basarse en lo descrito en los anexos de las BPM, para los sistemas de agua, aire, vapor limpio, gases inertes y aire comprimido.

VI.-13.- Control de calidad.

13.1.- Deberían cumplir con lo descrito en la Norma Técnica de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y la Norma Técnica de Buenas Prácticas de Laboratorio para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica, ambas del Ministerio de Salud.

13.2.- Como parte del muestreo de control de calidad, asegurar que este procedimiento sea representativo. Dada la naturaleza de los productos biológicos, este procedimiento considerará aspectos de bio-contención, cadena de frío y cómo evitar la contaminación, entre otros aspectos.

13.3.- El plan de muestreo se documentará y se adaptará a las características específicas del producto. A la hora de diseñar la estrategia de muestreo, el fabricante tendrá en cuenta los riesgos, las limitaciones prácticas que pudieran existir y las posibles medidas de mitigación, por ejemplo, aumento de la confianza en los ensayos realizados en proceso. La estrategia de muestreo del fabricante estará debidamente justificada.

13.4.- Las muestras de uso post liberación pueden caer en dos categorías – muestras de referencia y muestras de retención – para propósitos de pruebas analíticas e identificación, respectivamente. Para productos terminados, en muchas instancias las muestras de referencia y retención se representarán de forma idéntica, como por ejemplo unidades completamente envasadas. En tales circunstancias, las muestras de referencia y retención podrían considerarse como intercambiables.

13.5.- Como principio general, una muestra debería ser de un tamaño suficiente que permita llevar a cabo, al menos en dos ocasiones, los controles analíticos completos de un lote previstos en el registro sanitario/ensayo clínico. Sin embargo, esto no siempre puede ser factible, debido a la escasez de materiales o al tamaño limitado de los lotes, por lo cual el fabricante debería realizar un análisis de riesgo que permita mitigar el riesgo.

13.6.- Las muestras de referencia de materiales biológicos de partida deberían mantenerse en la condición de almacenamiento recomendada por al menos un año más allá de la fecha de expiración del producto terminado correspondiente.

Las muestras de referencia de otros materiales de partida (que no sean solventes, gases y agua), como los intermediarios cuyos parámetros críticos no puedan ser testeados en el producto final, deberían retenerse al menos por dos años después de la liberación del producto si su estabilidad permite este período de almacenamiento. Algunos materiales de partida como los componentes de medios de crecimiento, no necesitan ser retenidos.

13.7.- En general, las muestras deberían almacenarse en las condiciones previstas en la información del producto. Sin embargo, para productos/materiales con una vida útil corta, considerar cuidadosamente si se pueden usar otras condiciones de almacenamiento que maximicen la estabilidad.

13.8.- Las muestras de retención de un producto terminado se almacenarán en su embalaje final en las condiciones de almacenamiento recomendadas durante al menos un año después de la fecha de caducidad.

13.9.- En el caso de los ATIMPs autólogos y de determinados ATIMPs alogénicos (escenario donante compatible), está justificado no mantener muestras de referencia de las células/tejidos utilizados como materiales de partida, al igual que las muestras de retención del producto terminado, ya que la unidad producida con las células/tejidos del paciente debería administrarse al paciente.

Por lo cual en estos casos se debería incluir en los registros de cada lote, fotografías del producto y/o copias de la etiqueta, entre otros.

13.10.- En otros casos en los que la escasez de los materiales también sea un problema, la estrategia de muestreo puede adaptarse siempre que ello esté justificado y que se apliquen las medidas de mitigación del riesgo correspondientes.

VI.-14.- Validaciones.

14.1.- El alcance y extensión de la validación, se definirá utilizando un enfoque basado en el riesgo. La estrategia para la validación del proceso se detallará en el protocolo de validación, donde se definirán y justificarán los parámetros críticos del proceso, los atributos críticos de calidad y los criterios de aceptación asociados, basados en los datos del desarrollo o conocimiento del proceso documentado. Incluir, también, otros atributos (no críticos) y parámetros a ser investigados o monitoreados durante los estudios de validación y las razones de su inclusión.

14.2.- En las fases tempranas de investigación, como los estudios exploratorios, no se espera que el proceso de fabricación se encuentre validado, sin embargo, se deberían implementar medidas de control y monitoreo de los parámetros críticos del proceso. Para fases más avanzadas del estudio (ensayos clínicos confirmatorios), presentar información que avale la consistencia del proceso de fabricación.

14.3.- Para productos estériles, la validación del proceso de esterilización será del mismo nivel que para los productos con registro sanitario. Desde las fases tempranas del estudio, evaluándose la carga biológica del producto en investigación y realizando las corridas de llenado con medio de cultivo. Demostrar la inactivación / eliminación de virus y de otras impurezas de origen biológico, para garantizar la seguridad del producto en investigación.

14.4.- En el caso de los productos de terapias avanzadas, desde etapas tempranas del estudio clínico, realizar la validación del procesamiento aséptico y de los pasos de eliminación / inactivación viral.

14.5.- Los procedimientos de limpieza serán apropiadamente diseñados, considerando el desarrollo de la fase del estudio, estarán validados teniendo en cuenta el conocimiento incompleto que se tiene sobre la toxicidad del producto en investigación y asegurando que los agentes de limpieza

utilizados no afectan adversamente la calidad de los productos. Contar con los registros de limpieza correspondientes.

Utilizar un proceso de gestión de riesgos de calidad, que incluya una evaluación de la potencia y la toxicología, para evaluar y controlar los riesgos de contaminación cruzada que presentan los medicamentos en investigación fabricados.

14.6.- *En fases tempranas de desarrollo evaluar la idoneidad de los métodos analíticos. Para los estudios clínicos confirmatorios, los métodos analíticos utilizados en la liberación de lotes y estudios de estabilidad, deberían estar validados.*

14.7.- *Para los productos de terapias avanzadas, los ensayos microbiológicos y de esterilidad, así como otros ensayos que tengan por objeto garantizar la seguridad del paciente como por ejemplo la determinación de virus replicativo competente, deberían validarse desde fases tempranas del desarrollo.*

14.8.- *Las condiciones de transporte pueden tener un impacto fundamental en la calidad de los medicamentos en investigación. Las condiciones de transporte se definirán por escrito, en fases tempranas del ensayo, como los estudios exploratorios, principalmente si el centro se encuentra ubicado en una dirección distinta a donde se ubica el laboratorio de producción para el ensayo clínico.*

La adecuación de las condiciones de transporte, como temperatura, tipo de contenedor, entre otros, debería demostrarse a través de una validación.

14.9.- *La calificación de contenedores se basará en la "Guía para la Calificación de Contenedores de Transporte", emitida por el ISP.-*

14.10.- *Para el caso del almacenamiento y transporte de medicamentos con cadena de frío, se basará en lo descrito en la "Norma Técnica para el Almacenamiento y Transporte de Medicamentos refrigerados y Congelados", emitida por el MINSAL.*

VI.-15.- Liberación de lotes.

15.1.- *Para la liberación de lotes, se procederá conforme a lo estipulado en la Norma Técnica de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos Destinados al Uso En Investigaciones Científicas en Seres Humanos.*

VI.-16. - Despachos, devoluciones y destrucción.

16.1.- *El despacho, la devolución y la destrucción de los productos no utilizados se realizará en conformidad con un procedimiento escrito y establecido en el protocolo. Todos los productos no utilizados y despachados fuera de la planta de fabricación deberían ser devueltos al fabricante o destruidos de acuerdo con instrucciones claramente definidas.*

16.2.- *Los productos en investigación serán despachados de acuerdo con las órdenes dadas por el titular, el que se asegurará de que el despacho sea recibido y reconocido por el destinatario correcto como se indica en el protocolo.*

16.3.- Los productos en investigación se devolverán en las condiciones acordadas definidas por el titular, especificadas en los procedimientos escritos y aprobados por miembros autorizados del personal. Mantener registros de estas devoluciones.

16.4.- El titular es responsable de la destrucción de los productos de investigación no utilizados. Las operaciones de destrucción se realizarán en establecimientos sanitariamente autorizados para dichos efectos y serán registradas.

VI.-17.- Retiros.

17.1.- El titular, el investigador y el monitor, además de las personas responsables del retiro, deberían estar en conocimiento de los procedimientos de retiro de producto en investigación, los que se basarán en lo estipulado en la Norma Técnica de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos Destinados al Uso En Investigaciones Científicas en Seres Humanos.

17.2.- El titular, o el fabricante o importador, si son diferentes, deberían informar a la autoridad sanitaria cuando se decida iniciar un retiro de productos.

17.3.- Establecer un plan de acción para los casos en los que el producto no pueda retirarse porque ya se ha administrado al(los) paciente(s).

17.4.- Con el fin de facilitar la retirada, mantener un inventario detallado de los envíos realizados por el fabricante.

17.5.- Cuando el protocolo de un ensayo clínico se esté desarrollando con enmascaramiento de medicamentos en investigación, el fabricante aplicará un procedimiento para el desenmascaramiento de los productos para una rápida retirada. El fabricante garantizará que el procedimiento revele la identidad del producto enmascarado sólo cuando sea necesario.

VII.- MARCO REGULATORIO.

- Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio para la Realización de Estudios Preclínicos, Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile, Diciembre 2014.
- Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud.
- Norma Técnica N° 127 sobre "Buenas Prácticas de Manufactura".
- Norma Técnica N° 139 sobre "Buenas Prácticas de Laboratorio".
- Norma Técnica N° 180 sobre "Buenas Prácticas de Laboratorio para laboratorios de microbiología farmacéutica".
- Guías Técnicas publicadas en la página web www.ispch.cl
- Norma Técnica N° 173 sobre "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para productos farmacéuticos destinados al uso en investigaciones científicas en seres humanos".
- Norma Técnica N° 208 sobre "Almacenamiento y Transporte de medicamentos refrigerados y congelados y sus futuras actualizaciones".
- EMA "Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials", Enero de 2019.
- EMA "Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials", Octubre de 2017.
- EMA "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products", Noviembre de 2017.
- FDA "Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug A", Enero de 2020.

- FDA "Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products Guidance for Industry", Junio de 2015.
- FDA "Guidance for FDA Reviewers and Sponsors Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)", Abril de 2008.
- FDA "Guidance for Industry Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products", Noviembre de 1995.
- EMA "Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council, of 16 April 2014, on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC Annex I application dossier for the initial application", Mayo de 2014.

VIII.- REFERENCIAS.

- Las distintas etapas del proceso de autorización deben seguirse formalmente a través del Formulario Único de Ingreso disponible en la página web del Instituto
- Para mayor información sobre la investigación científica, y cómo llevar a cabo un plan de desarrollo, puede consultarse el "Manual para la Estandarización de Estudios Clínicos en Chile: Desde la concepción hasta la publicación", disponible en la página web institucional.
- Para mayor información técnica sobre terapias avanzadas, consulte los lineamientos internacionales establecidos por EMA y por FDA para su investigación en seres humanos".

2.- **PUBLÍQUESE** la presente resolución en la página web del Instituto de Salud Pública de Chile y un extracto en el Diario Oficial.

Anótese, comuníquese y publíquese



[Signature]
DRA. MARÍA JUDITH MORA RIQUELME
DIRECTORA (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

08/02/2022
 Resol. A1/N° 117
 Ref., S/R
 ID N° 776790

Distribución:

- Asesoría Jurídica.
- Dirección.
- Departamento Agencia Nacional de Medicamentos.
- Gestión de Trámites.
- Sección Estudios Clínicos.



[Signature]
Transcrito Fielmente
Ministro de Fomento Económico