



Co-funded by
the European Union



PROCESOS DE PREPARACIÓN DE TEJIDOS Y CÉLULAS

GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS PARA LA AUTORIZACIÓN DE PROCESOS DE PREPARACIÓN EN ESTABLECIMIENTOS DE TEJIDOS Y CÉLULAS

Este documento representa la traducción al castellano del *Informe 5.3: Guía de buenas prácticas para la autorización de procesos de preparación en establecimientos de tejidos, células y sangre* del Grupo de Trabajo 5 de la Acción Conjunta *Facilitating the Authorisation of Preparation Process for blood, tissues and cells* (GAPP¹).

La traducción del documento se restringe a la autorización de procesos de preparación de tejidos y células, excluyendo la sangre. La traducción no es completa, ni literal, por lo que, de detectarse alguna discrepancia entre este documento traducido y el informe en su versión en inglés, siempre predominará el contenido del texto original.

Este documento tiene como objetivo facilitar la autorización de procesos de preparación de tejidos y células por parte de las autoridades competentes en España, según lo dispuesto en el *Real Decreto Ley 9/2014 de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos*² y las Guías para las Comunidades Autónomas elaboradas por el Grupo de Inspección de la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CIT-SNS) para la Inspección de la obtención de tejidos y células y de los Establecimientos de Tejidos³. También pretende servir de soporte a las actividades realizadas por el Comité de Innovación en Tejidos y Células (CEITyC), constituido por la Comisión de Trasplantes del CIT-SNS en diciembre de 2023.

La coordinación de este ejercicio ha sido liderada por la Organización Nacional de Trasplantes, en

¹ <https://www.gapp-ja.eu/wp-content/uploads/2022/01/GAPP-volume-Guide-and-Technical-Annexes.pdf>

² <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2014-7065>

³ inspección de la obtención de tejidos y células y de los Establecimientos de Tejidos. Guías para las Comunidades Autónomas elaboradas por el Grupo de Inspección de la Comisión de Trasplantes del CIT. Disponible en: https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Guia_inspeccion_GICT.pdf

particular por Marina Álvarez, Dolores Hernández Maraver y Rosario Marazuela, con el apoyo del Grupo de trabajo 4 (Autorización e Inspección) del Plan Estratégico Nacional de Tejidos, en concreto, Antonia Álvarez, Cristina de la Torre, Lydia Padró y M^a Isabel Ortiz, y de Ruth Barrio (Coordinación Autonómica de Trasplantes de Cataluña), líder del Grupo de Trabajo 5 del Proyecto GAPP.

El 29 de mayo de 2024, la Comisión de Trasplantes del CIT-SNS adoptó este documento como guía de referencia oficial para la autorización de procesos de preparación de células y tejidos en España.

ABREVIATURAS

AC: Autoridad Competente

APP: Autorización de Proceso de Preparación

CIP: Plan de investigación clínica

CFUpP: Plan de seguimiento clínico

PCP: Parámetros Críticos del Proceso

ACC: Atributos Críticos de Calidad

DPP: Dossier de Proceso de Preparación

ET: Establecimiento de Tejidos

POE: Procedimiento Operativo Estandarizado

SARE: Efectos y Reacciones Adversas Graves (por sus siglas en inglés)

T&C: Tejidos y Células

INDICE

INTRODUCCIÓN	5
ALCANCE DE LA GUÍA.....	6
REVISIÓN Y EVALUACIÓN	8
A. Revisión	8
Paso 1: La Autoridad Competente revisa la información del solicitante.....	9
Paso 2: La Autoridad Competente revisa y realiza preguntas relativas a la innovación y la evaluación de riesgos.....	9
Paso 3: La Autoridad Competente confirma que se ha recibido la información correspondiente y que la solicitud es admisible	21
Paso 4: Flujo de verificación de la aplicación según la evaluación de riesgos	23
B. Evaluación	28
Paso 5: Evaluación de la información enviada:	28
Paso 6: Decisión de la Autoridad Competente.....	32
MARCO PARA LA AUTORIDAD COMPETENTE.....	37
Anexo 1: Glosario	40
Anexo 2: Referencias	44
Anexo 3: Listado de autores y colaboradores de la Guía original del Proyecto GAPP	46

INTRODUCCIÓN

Junto con esta Guía, se han elaborado una serie de anexos técnicos para facilitar un abordaje común para la evaluación y autorización de procesos de preparación (APP) de tejidos y células (T&C) en establecimientos de tejidos (ET). Los enlaces a los documentos se pueden encontrar en la Guía del Proyecto GAPP y servirán de referencia a las Autoridades Competentes (AC) para la revisión de las solicitudes recibidas:

- ✓ Anexo técnico 1 del WP6 del Proyecto GAPP: Autorización de cambios en la donación, extracción, procesamiento, preservación, almacenamiento y distribución (incluyendo el etiquetado y el empaquetado).
- ✓ Anexo técnico 2 del WP7 del Proyecto GAPP: Evaluación de la calidad y la seguridad de las pruebas para la evaluación de los donantes y los procedimientos de esterilización y reducción de patógenos como parte de la APP.
- ✓ Anexo técnico 3 del WP8 del Proyecto GAPP: Evaluación de datos clínicos como parte de la APP.

El WP5 del proyecto GAPP realizó una encuesta para determinar si alguna AC disponía de procesos ya implementados para la gestión de cambios en las autorizaciones. La mayoría de las AC que participaron en dicha encuesta indicaron que sí contaban con un sistema para dicha gestión. Sin embargo, cuando se proporcionaron ejemplos específicos de cambios en las autorizaciones, se consideró que algunos de estos ejemplos (ej. cambio de responsable o de razón social) podrían no ajustarse a la definición de evaluación y APP de T&C utilizada en esta Guía. Como tales, estos cambios deben seguir gestionándose a través del proceso ya utilizado por la AC o por otro proceso de gestión de cambios en las autorizaciones que exista en el Estado miembro.

La encuesta realizada también indicó que el 75% (15/20) de las AC participantes no contaba con un sistema de gestión de riesgos a utilizar para la realización de cambios en las autorizaciones o para procesar solicitudes de autorización de nuevas actividades, productos, procesos o indicaciones clínicas.

Del análisis de los comentarios recibidos en la encuesta, se puso de manifiesto que la mayoría de AC no realizan una gestión de riesgos. Por tanto, para armonizar la APP y garantizar el uso de la gestión de riesgos, la presente Guía recomienda el uso de la herramienta EuroGTP II, ya aprobada para la evaluación de riesgos.

ALCANCE DE LA GUÍA

Esta Guía sólo abarca las APP que se encuentran en el ámbito de las *Directiva 2004/23/EC del Parlamento Europeo y del Consejo, del 31 de marzo de 2004, sobre el establecimiento de estándares de calidad y seguridad para la donación, obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos*.

El principal objetivo de la Guía es definir cómo se debería o podría organizar un programa de APP. El documento proporciona recomendaciones a las AC para conseguir un enfoque común de las APP. Para ello, a lo largo de la Guía se describirán diferentes pasos para la evaluación de solicitudes de APP.

Como se comprobó en la encuesta realizada al inicio de la Acción Conjunta GAPP, no existía un sistema de gestión de riesgos para cambios en autorizaciones existentes o en solicitudes de autorización de nuevas actividades, productos, procesos o indicaciones clínicas. Por este motivo, esta Guía utilizará la herramienta incluida en el proyecto EuroGTP II. Con el uso de esta herramienta, se pretende lograr un enfoque armonizado de la APP.

A lo largo de esta Guía, se realizarán referencias a diferentes actividades en el proceso de preparación. Estas actividades se refieren a los pasos del proceso donde se podría implementar una innovación: la selección de donantes, la donación/extracción, la realización de pruebas diagnósticas para la evaluación del donante, el procesamiento, el almacenamiento, el transporte y envío, la distribución/asignación, la exportación/importación de T&C, así como un nuevo método de aplicación/infusión, un nuevo lugar anatómico, o una nueva indicación clínica.

Esta Guía se aplicará a cualquier cambio en el proceso, así como a cualquier cambio en el T&C que se considere novedoso y/o significativo (**Figura 1**). A los efectos de esta Guía, la innovación y el cambio significativo se definen de la siguiente manera:

- ✓ Una **innovación** es cualquier cambio que pueda afectar a la calidad y/o la seguridad del T&C y/o la seguridad de los receptores. Este cambio incluye un nuevo T&C, un nuevo procedimiento diseñado por un ET, un nuevo procedimiento adoptado de otro centro que ha demostrado evidencia científica o la aplicación de T&C para tratar una nueva indicación clínica.
- ✓ Un **cambio significativo** se refiere a un cambio que podría afectar **significativamente** a la calidad y/o la seguridad del T&C o a la seguridad de los receptores y que se considera de riesgo moderado o alto. Un cambio significativo se habrá identificado tras haber sido previamente catalogado como una innovación y tras la subsiguiente evaluación de riesgos mediante el procedimiento descrito en EuroGTP II.

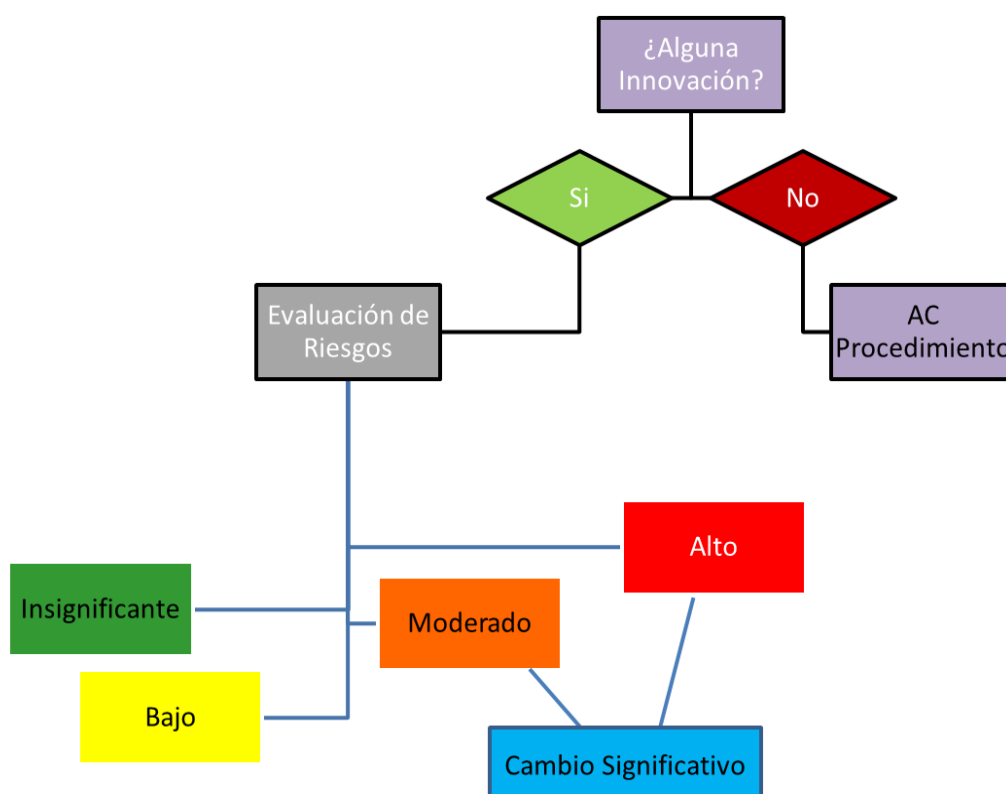


Figura 1: Esquema sobre la innovación y el cambio significativo.

Para evitar confusiones, a lo largo de la Guía se utilizará el término “innovación” en lugar del término “innovación y cambio significativo”, ya que un cambio significativo también es una innovación con un riesgo moderado o alto. Una innovación se definirá como de riesgo insignificante (I), bajo (B), moderado (M) o alto (A).

Antes de comenzar la APP, el solicitante y la AC deben demostrar que la innovación se encuentra dentro del ámbito de la Directiva de T&C. Esta Guía no será de aplicación a productos sanitarios, medicamentos o medicamentos de terapia avanzada. En este sentido, esta Guía sólo será de aplicación cuando las manipulaciones que se vayan a realizar en el T&C no se consideren sustanciales, según lo establecido en el *Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004*. Son manipulaciones no sustanciales el corte, la trituración, el moldeo, la centrifugación, la imbibición en antibióticos o soluciones antimicrobianas, la esterilización, la irradiación, la separación, la concentración o purificación celular, el filtrado, la liofilización, la congelación, la criopreservación y la vitrificación. Además, si los T&C no están destinados a ser utilizados para la misma función o funciones esenciales en el receptor que en el donante (uso no homólogo), la innovación tampoco será evaluada de acuerdo con esta Guía, ya que se considerará un medicamento de terapia avanzada.

Esta Guía tratará los pasos relacionados con la APP en detalle y está dividida en dos secciones:

- ✓ Revisión y evaluación:
 - Se ha elaborado una plantilla para ayudar a la AC en la revisión y evaluación del dossier del proceso de preparación (DPP), que se adjunta en un documento separado.

✓ Marco para la AC

La **Figura 2** muestra una descripción general de la solicitud de APP desde su recepción hasta la autorización/denegación/retirada de la autorización, que se tratará en esta Guía.

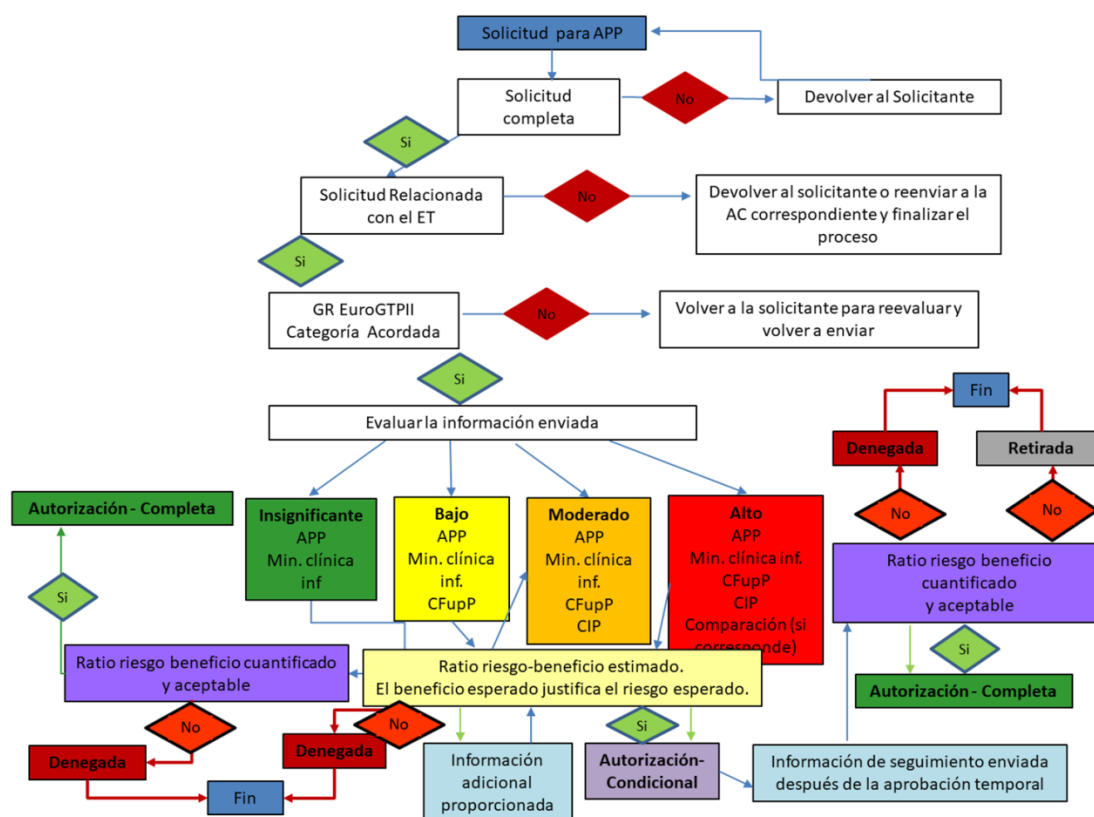


Figura 2: Diagrama de flujo de la solicitud de APP desde su recepción hasta su autorización/rechazo/retirada.

Esta Guía no se aplicará a nuevas instalaciones que no estén previamente autorizadas, ya que la AC deberá seguir su propio procedimiento de autorización.

REVISIÓN Y EVALUACIÓN

Se ha desarrollado una plantilla para ayudar a la AC en la revisión y evaluación del DPP, que se adjunta en un documento separado.

A. Revisión

En primer lugar, la AC debe evaluar la admisibilidad de la solicitud de APP, verificando que se ha proporcionado toda la información necesaria para su evaluación, para realizar a continuación una revisión técnica relacionada con la calidad, la seguridad y la eficacia.

Las solicitudes recibidas por la AC pueden constar de alguno o de la totalidad de los seis módulos incluidos en el DPP:

- ✓ Módulo 1: Información del solicitante
- ✓ Módulo 2 y 3: Innovación del T&C y evaluación de riesgos
- ✓ Módulo 4: Calidad
- ✓ Módulo 5: Estudios preclínicos
- ✓ Módulo 6: Información clínica

Paso 1: La Autoridad Competente revisa la información del solicitante

Módulo 1: Información del solicitante

La AC debe revisar el módulo 1 de la solicitud y asegurarse de que la información del solicitante ha sido completada y de que ha sido firmada por la persona responsable.

Paso 2: La Autoridad Competente revisa y realiza preguntas relativas a la innovación y la evaluación de riesgos

Módulo 2: Innovación del Tejido o Célula y Módulo 3: Evaluación de riesgos

Después de revisar la información del solicitante, la AC debe revisar las preguntas relativas a la innovación. Estas preguntas determinan en qué etapa o etapas del proceso se va a implementar la innovación, indicada por la respuesta "NO".

La AC ha de confirmar que se ha proporcionado esta información. En los casos en que no se haya facilitado y no se haya justificado el motivo, la AC reclamará la información al solicitante siguiendo los procedimientos que tenga establecidos.

La evaluación del riesgo de la innovación determinará el riesgo residual que sólo puede abordarse a través del seguimiento o evaluación clínica. El resultado final, junto con toda la documentación y pruebas asociadas, se puede utilizar con el fin de respaldar las solicitudes enviadas a la AC, solicitando la aprobación para el uso clínico del T&C, ya sea de manera rutinaria o restringida, en función del nivel de riesgo residual.

La AC revisará las preguntas relativas a la innovación y la evaluación de riesgos de EuroGTP II una vez completada y enviada por el ET.

La AC completará las preguntas relativas a la innovación y la evaluación de riesgos de EuroGTP II para asegurarse de que está de acuerdo con el nivel de riesgo asignado a la innovación por parte del ET. De lo contrario, la AC se pondrá en contacto con el solicitante para discutir la evaluación de riesgos y pedirá que la solicitud se vuelva a evaluar y se presente junto con la adecuada evaluación de riesgos e información de apoyo.

La evaluación de riesgos asignada determina la información a proporcionar.

Información sobre el tejido o célula al que se aplica la innovación:

La AC verificará la información del T&C proporcionada por el ET en el DPP. Tal como se describe en la **Figura 3**, atendiendo a las actividades para las que el ET está autorizado, la AC conocerá si la solicitud está relacionada con:

- ✓ Una innovación relacionada con un proceso de preparación ya autorizado. Esto significa que el ET solicita una innovación en una actividad específica de su APP. Por ejemplo, un ET que solía congelar la membrana amniótica, solicita autorización a su AC para su liofilización. En este ejemplo, solo se proporcionará la información relativa a la innovación. En este apartado también podrían incluirse nuevas indicaciones clínicas y nuevos lugares anatómicos.
- ✓ Un nuevo T&C:
 - Un T&C que ya existe en el compendio EUTC o en las guías EDQM pero para el que el ET solicitante no ha sido autorizado. Este es el caso, por ejemplo, cuando un ET desea comenzar a procesar homoinjertos vasculares por primera vez.
 - Un T&C que no está incluido en el compendio EUTC o en las guías EDQM. Por ejemplo, cuando un ET tiene la intención de procesar tejido nervioso.

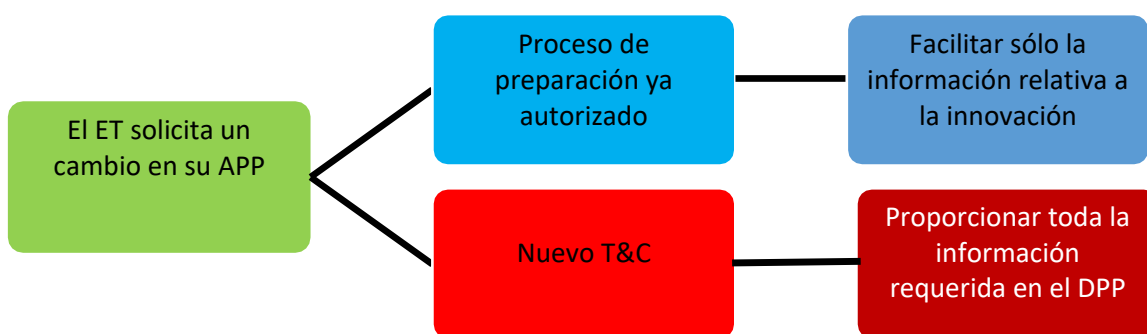


Figura 3: Información a facilitar por un ET según la innovación.

Tanto si el ET solicita autorización para un cambio en un proceso de preparación ya autorizado, como si solicita autorización para un nuevo T&C en sus instalaciones, tiene que pasar por las preguntas relativas a la innovación para evaluar que lo que solicita es efectivamente una innovación. Si no se identifica ninguna innovación, el ET deberá seguir los procedimientos establecidos por su propia AC (**Figura 4**).

Cada AC debe establecer un procedimiento para aquellos cambios que no impliquen una innovación (ej. cambio de persona responsable en el ET). Cuando sí existe una innovación, es necesario realizar una evaluación de riesgos mediante la herramienta EuroGTP II y determinar el nivel de riesgo que supondrá ese cambio.

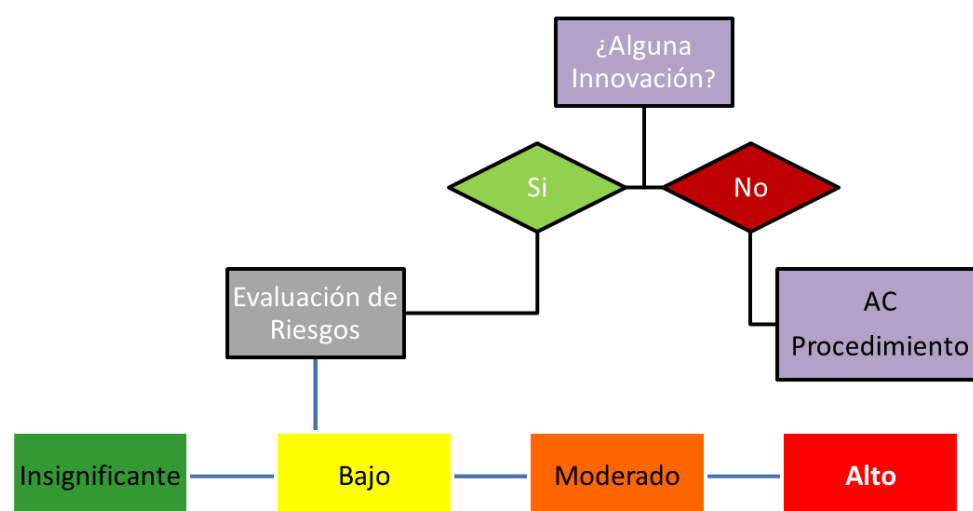


Figura 4: Diagrama de flujo de la evaluación de la innovación y riesgo.

Evaluación de la innovación:

El solicitante habrá evaluado la innovación del cambio para el que se solicita la autorización antes de enviar el DPP y proporcionará una copia de las "preguntas sobre la innovación" descritas en la **Tabla 1**, junto a la solicitud de APP.

Esta evaluación de la innovación consiste en responder a las preguntas relacionadas con las diferentes etapas del proceso, desde la selección del donante hasta la aplicación en un receptor. Si la respuesta a todas las preguntas es "Sí", no existe una innovación y esta Guía general no debe aplicarse. Una AC puede aplicar su propio proceso para estos cambios. Por el contrario, la pregunta o preguntas respondidas con un "NO" identifican aquellos pasos del proceso donde el solicitante pretende implementar el cambio. Esto proporcionará a la AC información sobre los diferentes procedimientos que podrían ser modificados por el ET. El solicitante proporcionará los detalles del cambio a la AC.

Las preguntas utilizadas para determinar la innovación se encuentran en EuroGTP II y también se detallan en la **Tabla 1**. La última columna indica las secciones del DPP que deben rellenarse según las respuestas que se hayan respondido con un "NO".

Tabla 1: Preguntas sobre la innovación. Adaptadas de EuroGTP II.

Preguntas sobre la innovación	Sí	No	Secciones a completar
¿Se ha preparado y distribuido previamente este tipo de T&C para uso clínico por su ET?			Todas las secciones, según aplique
¿Se obtendrá el material inicial para preparar este T&C de la misma población donante utilizada anteriormente por su ET para este tipo de T&C?			1 y 3 según aplique
¿Se obtendrá el material inicial para este T&C utilizando un procedimiento que se ha empleado antes por su ET para este tipo de T&C?			2 y 3 según aplique
¿Se preparará este T&C mediante un procedimiento (procesamiento/preparación, descontaminación y conservación) que se ha utilizado anteriormente en su ET para este tipo de T&C?			4
¿Se empaquetará y almacenará este T&C usando un protocolo y unos materiales que se han utilizado anteriormente en su ET para este tipo de T&C?			5
¿Se aplicará/infundirá clínicamente este tipo de T&C proporcionado por su ET utilizando un método de aplicación/infusión que se ha empleado previamente?			6, 7, 8 y 9 según aplique
¿Ha proporcionado su ET este tipo de T&C para la misma indicación clínica o lo ha aplicado/infundido en el mismo lugar anatómico?			10 y 11 según aplique

Las preguntas sobre la innovación descritas constituyen el primer paso en el proceso de evaluación de riesgos detallado en la sección titulada "Evaluación de riesgos". La AC también cumplimentará las preguntas sobre la innovación en función de la información recibida junto con la solicitud. La AC puede utilizar la lista de actividades en el DPP como ayuda para determinar las diferentes actividades en las que se va a implementar la innovación, así como las descripciones proporcionadas por el ET.

Como se ha descrito en la sección "Alcance de la guía", las actividades donde se puede implementar la innovación son la selección de donantes, la donación/extracción, la evaluación, el procesamiento, el almacenamiento, el transporte y el envío, la distribución, la exportación/importación, así como un nuevo método de aplicación/infusión, un nuevo lugar anatómico, o una nueva indicación clínica.

a) Actividades

El solicitante deberá proporcionar información y responder a las preguntas relacionadas con cada una de las actividades en las que pretende implementar la innovación. El solicitante también debe proporcionar a la AC los registros de capacitación de los profesionales pertinentes para cada actividad.

Las definiciones de las diferentes actividades se pueden encontrar en el glosario incluido en el Anexo 1 de esta Guía.

1) Selección del donante

La AC confirmará que el tipo de donante seleccionado (ej. vivo o fallecido, familiar o no familiar) por el solicitante es el que ha indicado en la solicitud.

El solicitante también proporcionará información sobre los criterios de selección y, si no están incluidos en la Directiva de T&C o en la legislación nacional/autonómica, deberá explicar qué criterios querría modificar y la justificación clínica para ello.

Dentro de la solicitud, el ET debe proporcionar un resumen de los criterios de selección del donante y una copia del cuestionario de historial médico y de salud que se utilizará para su evaluación. La AC se asegurará de que el procedimiento incluya la historia clínica, los hábitos de vida, el examen físico y en el caso de donantes vivos, el examen psicológico.

Además de los criterios clínicos de selección del donante, la AC revisará cómo se realiza el reclutamiento de los donantes, así como la información que se proporciona en el formulario de consentimiento y si la donación es voluntaria y no remunerada.

2) Donación/colecta/extracción

La AC evaluará si el solicitante ha proporcionado un resumen del proceso de donación/colecta/extracción y la descripción de los equipos o materiales en contacto con el T&C. Si la innovación implica una nueva técnica de donación o de obtención, la AC evaluará que cumple con la Directiva de T&C y la legislación nacional/autonómica.

La AC evaluará si se han facilitado los datos del centro o centros donde se implementará el cambio en el procedimiento de donación. También evaluará si la donación o la extracción se realizará en una nueva área dentro de las instalaciones o si se aplicará un nuevo proceso de etiquetado al T&C.

Si las instalaciones son nuevas y no están autorizadas, la AC deberá seguir su propio procedimiento de autorización.

La AC evaluará si se han proporcionado las condiciones de almacenamiento de los T&C en las diferentes etapas del proceso (recogida, extracción, empaquetado y transporte).

También es necesario evaluar los acuerdos escritos establecidos con cualquier profesional, equipo clínico o centro de obtención o una tercera parte que participe en la extracción, y comprobar que estos acuerdos han sido firmados por las partes correspondientes. La AC se asegurará de que se ha proporcionado el método para la recogida de información crítica utilizada en la selección de los donantes.

Si el ET realiza actividades de promoción de la donación, la AC revisará el material utilizado y comprobará que sigue los principios éticos de consentimiento y donación no remunerada, respeto a la salud pública y los criterios de selección del donante especificados en la Directiva de T&C.

3) Pruebas diagnósticas

Las pruebas diagnósticas, como se explica en el Anexo técnico 2 del WP7 del Proyecto GAPP, se refieren a las investigaciones realizadas en el donante o en una muestra del donante para determinar cualquier riesgo de enfermedad infecciosa asociado con la donación.

Si la innovación se va a implementar en esta etapa del proceso, la AC evaluará un resumen de todas las pruebas de donantes/donaciones para enfermedades infecciosas, grupo ABO, hemograma, etc.

La AC deberá revisar la información sobre el laboratorio que realiza las pruebas y los kits diagnósticos que se utilizarán. Confirmará que los kits tengan el marcado CE o que cumplan con los requisitos definidos en el Anexo técnico 2 del WP7 del Proyecto GAPP.

En caso de que el ET subcontrate la realización de pruebas diagnósticas, se deberá aportar el convenio establecido con el laboratorio, así como una copia de su licencia/autorización o acreditación. La AC deberá revisar el acuerdo y asegurarse de que incluya las funciones y responsabilidades de todas las partes y que proporcione detalles de los procedimientos para la realización de las pruebas diagnósticas. También se revisará el procedimiento de transporte de las muestras al laboratorio. La AC también realizará una evaluación para garantizar que se lleven a cabo todas las pruebas requeridas por la Directiva de T&C.

4) Procesamiento

El procesamiento abarca todas las operaciones involucradas en la preparación, manipulación y preservación de los T&C destinados a su aplicación en humanos. En caso de que la innovación afecte a esta etapa, la AC deberá solicitar un resumen del proceso de preparación.

Si se subcontrata parte del procesamiento, el solicitante deberá detallar qué pasos se subcontratan en particular. El solicitante también deberá proporcionar el nombre y los datos de contacto de esa tercera parte. La AC revisará si el acuerdo cumple con la Directiva T&C y si describe las responsabilidades de cada parte y detalla claramente los puntos de muestreo de control.

La AC revisará el informe/clasificación/certificación de las condiciones ambientales en las que se desarrollará el proceso. También deben revisarse las medidas y pasos adoptados por el ET para minimizar la contaminación cruzada con el fin de determinar su idoneidad.

La AC verificará la lista de Parámetros Críticos del Proceso (PCP), los métodos utilizados y los Atributos Críticos de Calidad (ACC) detallados.

La AC verificará los análisis microbiológicos y los procedimientos operativos estandarizados (POE) de control de calidad proporcionados por el ET. También comprobará que los kits de pruebas diagnósticas tienen el marcado CE o son de fabricación propia. Para la evaluación de los análisis microbiológicos, la AC seguirá el Anexo técnico 2 del WP7 del Proyecto GAPP.

La AC también evaluará los detalles sobre el equipo o material utilizado para procesar el T&C, incluyendo

la verificación de disponibilidad de un manual de instrucciones, el programa de mantenimiento y el marcado CE del equipo.

5) Almacenamiento

El solicitante seleccionará esta opción si la innovación se relaciona con los protocolos y los materiales involucrados en el almacenamiento del T&C. Las condiciones que pueden cambiar son el proceso de almacenamiento, los parámetros de almacenamiento y la vida útil. El ET también podrá modificar el equipo o el material utilizado para almacenar los T&C, así como el empaquetado.

La AC evaluará esta innovación y se asegurará de que el nuevo proceso de almacenamiento mantiene el producto en condiciones controladas adecuadas hasta su distribución.

6) Transporte y envío

Los solicitantes deben proporcionar la siguiente información en caso de que la innovación se relacione con las condiciones de distribución del T&C. El ET proporcionará a la AC un resumen de las condiciones de transporte propuestas y una explicación de la innovación a implementar.

También se proporcionará la descripción del equipo y el material utilizado para el transporte y envío de los T&C. El solicitante deberá proporcionar una copia del procedimiento de etiquetado del T&C.

La AC evaluará esta innovación y se asegurará de que el T&C se transporta en las condiciones adecuadas.

7) Distribución

El ET proporcionará un resumen de los criterios de distribución, así como una justificación de la innovación que se implementará. La AC evaluará la idoneidad de los criterios de distribución.

8) Exportación/importación

Este paso se aplica cuando la innovación a implementar por el ET implica el movimiento transfronterizo de un T&C: desde un ET fuera de la Unión Europea (UE) a un ET dentro de la UE (importación), o desde un ET dentro de la UE a un país fuera de la UE (exportación).

La AC evaluará el informe de los requisitos de exportación o importación presentado por el ET para comprobar que la innovación cumple con la legislación vigente.

9) Nuevo método de aplicación/infusión

Si la innovación implica un nuevo método de aplicación o infusión, la AC deberá revisar el resumen del nuevo método de aplicación/infusión. En el caso de que esta innovación implique el uso de un nuevo equipo, la AC evaluará que se ha proporcionado toda la información correspondiente y que se cumple con los requisitos legislativos vigentes. En este caso, se requerirá también la evaluación previa del Comité de Innovación de Células y Tejidos (CEICyT) de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

10) Nueva indicación clínica

Aunque la indicación clínica está fuera del alcance de la Directiva de T&C, esta Guía proporciona recomendaciones para la AC en caso de que se vaya a utilizar un T&C para tratar una nueva indicación clínica.

Esta Guía recomienda las comprobaciones que debe realizar una AC cuando un ET solicita autorización para proporcionar un T&C para su uso en una nueva indicación clínica. En este caso se requerirá también la evaluación previa del (CEICyT) de la ONT.

11) Nuevo lugar anatómico

Al igual que lo antes especificado para una nueva indicación clínica, la aplicación de un T&C en un nuevo lugar anatómico está fuera del alcance de la Directiva de T&C, pero esta Guía proporciona recomendaciones sobre las comprobaciones que deberá realizar una AC en el caso de que un ET solicite autorización para distribuir un T&C que va a ser utilizado en un nuevo lugar anatómico. En este caso se requerirá también la evaluación previa del (CEICyT) de la ONT.

Cuando la innovación se relaciona con un nuevo lugar anatómico, se puede tratar de que no haya suficiente evidencia científica relacionada con ese lugar anatómico o de que nunca se ha aplicado el T&C en ese lugar anatómico.

Este nuevo lugar anatómico se refiere a aplicaciones no cubiertas por el *Reglamento nº 1394/2007, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifica la Directiva 2001/83/CE y la Normativa (CE) nº 726/2004.*

12) Evaluación de riesgos

Tras confirmar que lo que el ET pretende implementar es una innovación, se procederá a realizar la evaluación de riesgos.

La evaluación de riesgos es la identificación de peligros potenciales con una estimación de la probabilidad de que estos causen daño y de la gravedad del daño en caso de que se produzca. El ET incorporará esta evaluación a su solicitud para que la AC la revise. La AC debe realizar su propia evaluación de riesgos para asegurarse de que está de acuerdo con el nivel de riesgo asignado por el solicitante.

La determinación de la evaluación de riesgos servirá de base para decidir qué información de apoyo debe esperar la AC que el solicitante presente con su solicitud.

Para realizar esta evaluación, la AC utilizará la herramienta EuroGTP II, lo que le permitirá generar un breve informe resumido que detallará los riesgos identificados y las puntuaciones de riesgo, que podrá comparar con el resumen aportado por el solicitante. A continuación, se puede encontrar un resumen de los pasos EuroGTP II. La AC debe revisar la Guía EuroGTP II para obtener los detalles completos sobre cómo realizar la evaluación de riesgos.

Se recomienda que los profesionales de la AC y cualquier asesor externo que colabore con la AC en la revisión del DPP tengan la formación necesaria en el uso de la herramienta EuroGTP II.

En caso de que la evaluación de riesgos realizada por la AC no cumpla con el mismo nivel de riesgo que

el asignado por el ET solicitante, la AC se comunicará con el ET para informarle y discutir las diferencias. Si no hay consenso, la AC decidirá qué nivel de riesgo aplicar.

En la **Figura 5** se resumen los pasos a seguir en la evaluación de riesgos. La **Tabla 2** resume los documentos requeridos en función del nivel de riesgo identificado y la evaluación de reducción de riesgo para el T&C adaptada de EuroGTP II. La **Tabla 3** enumera los estudios necesarios en función del nivel de riesgo identificado.

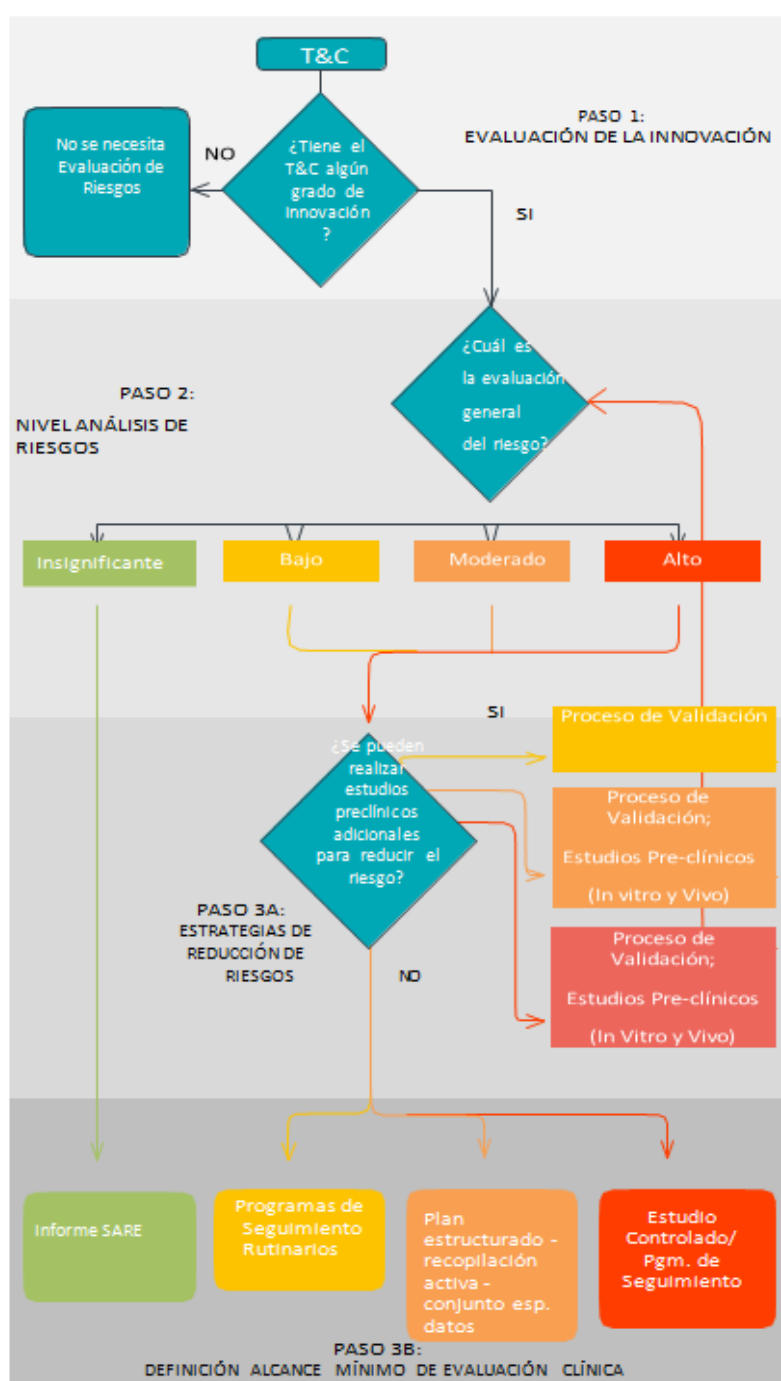


Figura 5: Reducción del riesgo y determinación del número de estudios necesarios. Adaptado de EuroGTP II.

Tabla 2: Análisis de nivel de riesgo y evaluación de reducción de riesgo para el tejido o célula. Adaptado de EuroGTP II.

Identificación de los factores de riesgo
Características del donante
Proceso de extracción y ambiente
Procesamiento y ambiente
Reactivos
Fiabilidad de pruebas de microbiología
Condiciones de almacenamiento
Condiciones de transporte
Presencia de material celular no deseado y/o vascularización del injerto
Pérdida de viabilidad y/o funcionalidad
Complejidad de la preparación inmediatamente previa al implante y/o método de aplicación
Identificación de las consecuencias del riesgo
Inmunogenicidad inesperada
Fallo del implante/fallo del injerto/pérdida del embarazo
Transmisión de enfermedades
Toxicidad / carcinogenicidad
Otros riesgos potenciales (pueden estar asociados con T&C específicos)
Cuantificación del riesgo
Probabilidad de que ocurra el riesgo
Gravedad de las consecuencias en caso de ocurrir el riesgo
Probabilidad de que se detecte la fuente del peligro para las consecuencias del riesgo antes de aplicar el T&C
Evaluación de reducción de riesgos
Es posible ajustar la puntuación de riesgo general teniendo en cuenta las fuentes externas de información. Los datos que deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar la reducción del riesgo son:
✓ Datos publicados en literatura revisada por pares
✓ Datos no publicados de fuentes externas
✓ Asesoramiento e información de expertos externos
✓ Datos de resultados clínicos de fuentes externas (ej. registros)

El tercer paso es la definición del alcance de los estudios que son necesarios en función de los riesgos cuantificados. El objetivo de este paso es ofrecer orientación sobre cómo evaluar y mitigar los riesgos detectados y cuantificados.

Se puede encontrar más orientación sobre cómo evaluar y reducir los riesgos mediante la aplicación de evaluaciones preclínicas y clínicas específicas en los informes de la Acción Conjunta del Proyecto GAPP:

- ✓ Anexo 1: Autorización de cambios en la donación, extracción, procesamiento, preservación, almacenamiento y distribución (incluyendo el etiquetado y el empaquetado).
- ✓ Anexo 2: Evaluación de la calidad y la seguridad de las pruebas para la evaluación de los donantes y los procedimientos de esterilización y reducción de patógenos como parte de la APP.
- ✓ Anexo 3: Evaluación de datos clínicos como parte de la APP.

Tabla 3: Alcance de los estudios necesarios en función de los riesgos cuantificados. Adaptado de EuroGTP II.

Validación del proceso

Estudios preclínicos *in vitro*

Estudios preclínicos *in vivo*

Protocolos de evaluación clínica:

- ✓ **Informes SARE**
- ✓ **Programas de seguimiento rutinario**
- ✓ **Plan estructurado para la recopilación activa de un conjunto específico de datos**
- ✓ **Estudio controlado / Programas de seguimiento**

b) Resultado final de la evaluación de riesgos

Después de realizar la evaluación de riesgos, se clasificará el riesgo en uno de cuatro niveles, debiendo adoptarse acciones adicionales en función del nivel.

Tabla 4: Niveles de riesgo después de la evaluación de riesgos. Adaptado de EuroGTP II.

Nivel de riesgo	Acciones a llevar a cabo
Riesgo insignificante	✓ La evaluación indica que el T&C es seguro y eficaz para uso clínico y es muy poco probable que cause daño a los receptores. El cambio no parece afectar a la calidad del T&C. ✓ Se debe realizar una validación del proceso, si aún no se ha hecho.
Riesgo bajo	✓ La evaluación indica que se necesita más evidencia para respaldar el uso seguro y efectivo del T&C y mitigar el riesgo. Se debe diseñar un plan de seguimiento clínico y enviarlo a la AC. ✓ Se debe realizar una validación del proceso y una verificación de la calidad del T&C, si aún no se ha hecho.
Riesgo moderado	✓ La evaluación indica que se necesita más evidencia para respaldar el uso seguro y efectivo del T&C y reducir el riesgo. Deberá diseñarse y presentarse a la AC un plan de seguimiento clínico y uno de investigación clínica. ✓ Se debe realizar la validación del proceso. ✓ Se deben realizar estudios preclínicos de evaluación <i>in vitro</i>, específicos para los riesgos identificados, si aún no se han realizado. ✓ Se debe realizar una evaluación preclínica <i>in vivo</i>, específica para los riesgos identificados, utilizando un modelo animal, si resulta procedente y aún no se ha completado.
Riesgo alto	✓ La evaluación indica que se necesita mucha más evidencia para respaldar el uso seguro y eficaz del T&C y mitigar los riesgos. El T&C o la aplicación clínica pueden ser nuevos. ✓ Se debe diseñar y presentar a la AC un plan de seguimiento clínico, un plan de investigación clínica y una comparación con la terapia estándar. ✓ Se debe realizar la validación del proceso. ✓ Se debe realizar una evaluación preclínica <i>in vitro</i>, específica para los riesgos identificados, si aún no se ha hecho. ✓ Se debe realizar una evaluación preclínica <i>in vivo</i>, específica para los riesgos identificados, utilizando un modelo animal, si resulta procedente y aún no se ha completado.

La evaluación de riesgos asignada a la solicitud determina la cantidad de documentación de apoyo que debe acompañar a la solicitud.

Paso 3: La Autoridad Competente confirma que se ha recibido la información correspondiente y que la solicitud es admisible

Tabla 5: Información que la Autoridad Competente debe recibir con la solicitud, en función del riesgo asignado a la innovación por la Autoridad Competente y módulos para evaluar esta información.

Riesgo	Información a suministrar a la Autoridad Competente	Más información disponible en la Guía original del Proyecto GAPP:
Insignificante	Información de la solicitud Innovación del T&C Evaluación del riesgo Calidad* Notificación de SARE Información clínica ✓ Información clínica mínima	Módulo 1 Módulo 2 Módulo 3 Módulo 4 & WP6 & WP7 Módulo 5 & WP8
Bajo	Información de solicitud Innovación del T&C Evaluación del riesgo Calidad* Notificación de SARE Información clínica ✓ Información clínica mínima ✓ Plan de seguimiento clínico	Módulo 1 Módulo 2 Módulo 3 Módulo 4 & WP6 & WP7 Módulo 5 & WP8 Módulo 6 & WP8
Moderado	Información de solicitud Innovación del T&C Evaluación del riesgo Calidad* Notificación de SARE Estudios preclínicos Información clínica	Módulo 1 Módulo 2 Módulo 3 Módulo 4 & WP6 & WP7 Módulo 5 & WP8 Módulo 6 & WP8 Módulo 6 & WP8

	✓ Información clínica mínima ✓ Plan de seguimiento clínico ✓ Plan de investigación clínica	
Alto	Información de solicitud Innovación del T&C Evaluación del riesgo Calidad* Notificación de SARE Estudios preclínicos Información clínica ✓ Información clínica mínima ✓ Plan de seguimiento clínico ✓ Plan de investigación clínica ✓ Comparación con terapia estándar	Módulo 1 Módulo 2 Módulo 3 Módulo 4 & WP6 & WP7 Módulo 5 & WP8 Módulo 6 & WP8 Módulo 6 & WP8
*Solo deben enviarse a la AC los procedimientos afectados por la innovación		

Para los módulos 4 / 5 / 6, la AC también debe asegurarse de que la información proporcionada en el módulo de calidad, el preclínico y el clínico sea adecuada. Esta información será revisada en detalle durante la evaluación de la solicitud.

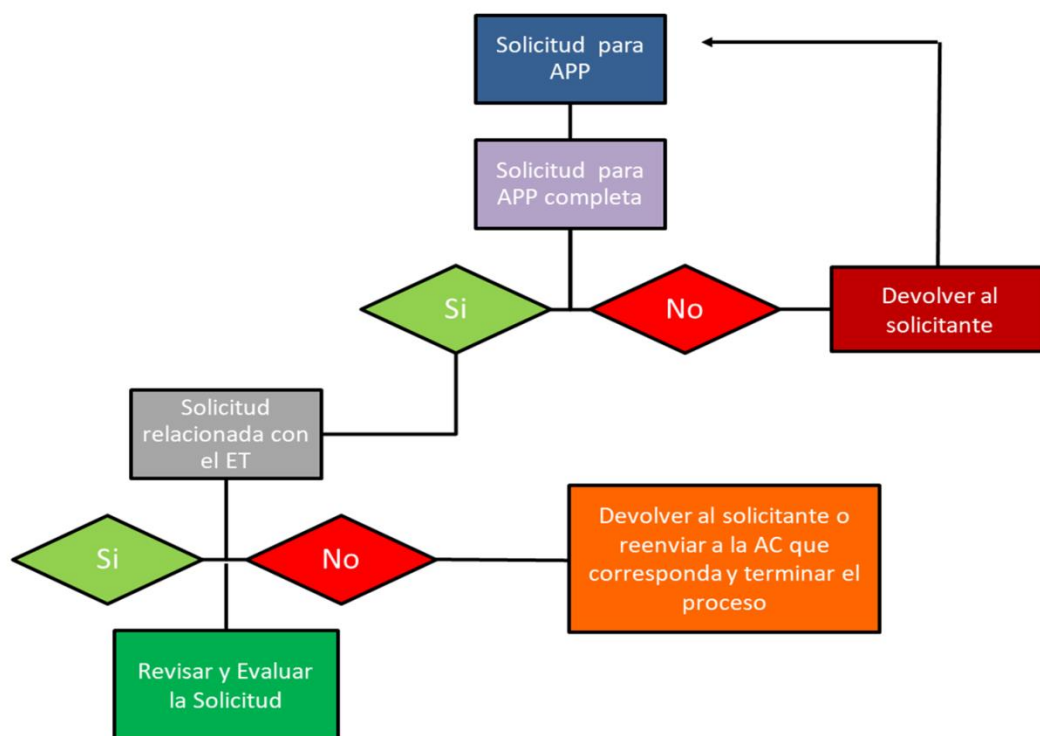


Figura 6: Diagrama de flujo a seguir según el nivel de cumplimiento de la APP.

Como se describe en la **Figura 6**, si el expediente está incompleto, se informará al solicitante y se le pedirá que envíe los documentos/información que falte sin proceder a la evaluación técnica/normativa hasta que la solicitud esté completa. Si durante la revisión inicial del DPP, la AC confirma que la solicitud no se relaciona con un T&C en el ámbito de la Directiva de T&C, devolverá la solicitud al solicitante o la reenviará a la AC correspondientes y finalizará el proceso de evaluación para el T&C por parte de la AC.

Paso 4: Flujo de verificación de la aplicación según la evaluación de riesgos

Como se muestra en la **Tabla 5**, el riesgo asignado a la innovación indicará a la AC la información que se le debe presentar para su evaluación. Los siguientes algoritmos indican el flujo para la evaluación del DPP en función del riesgo asignado a la innovación.

Las **Figuras 7, 8, 9 y 10** describen el procedimiento a seguir por la AC teniendo en cuenta la evaluación de riesgos. Se muestra una figura para cada nivel de riesgo (insignificante, bajo, moderado y alto). Las figuras incluyen una propuesta de tiempo para que la AC revise la solicitud.

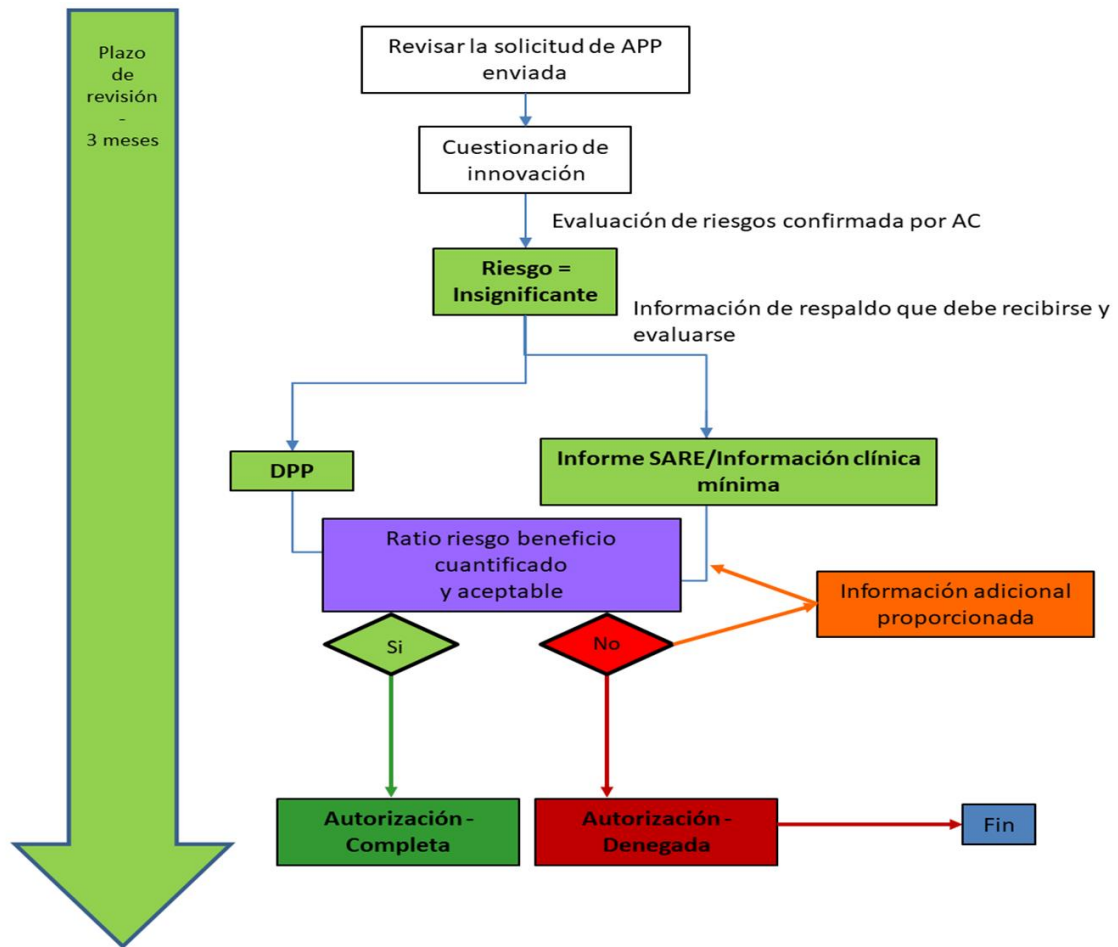


Figura 7: Proceso de evaluación para un riesgo insignificante.

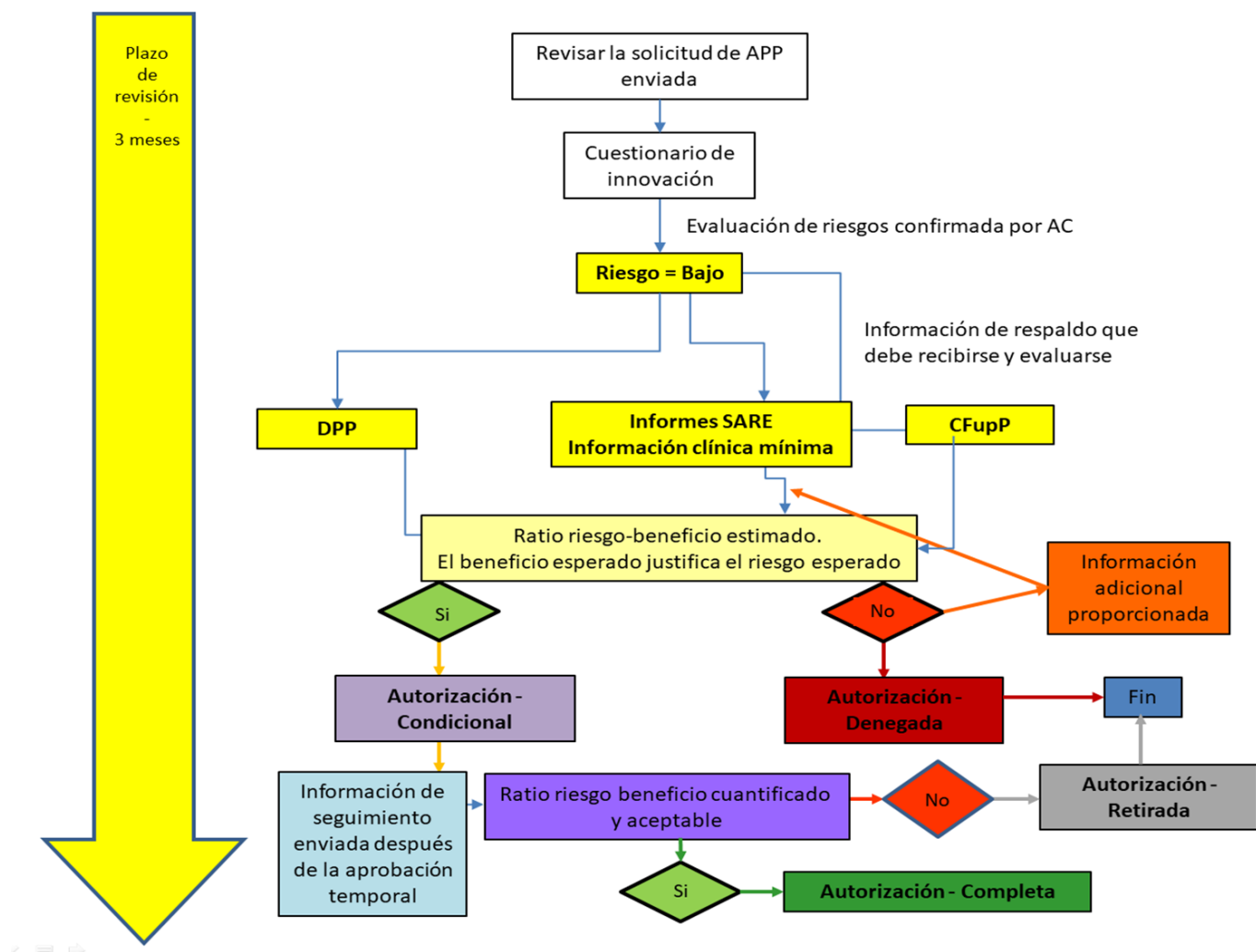


Figura 8: Proceso de evaluación para un riesgo bajo.

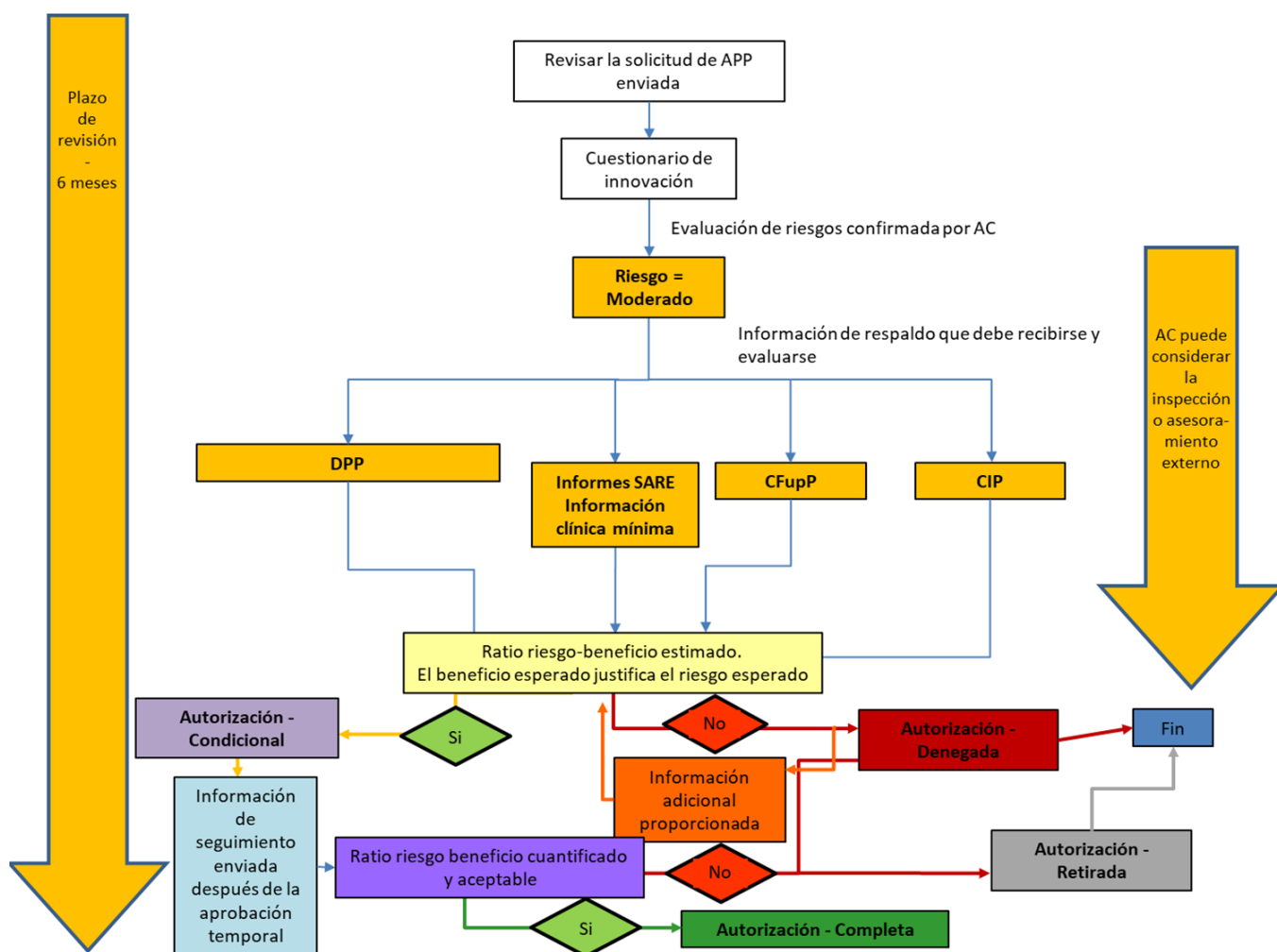


Figura 9: Proceso de evaluación para un riesgo moderado.

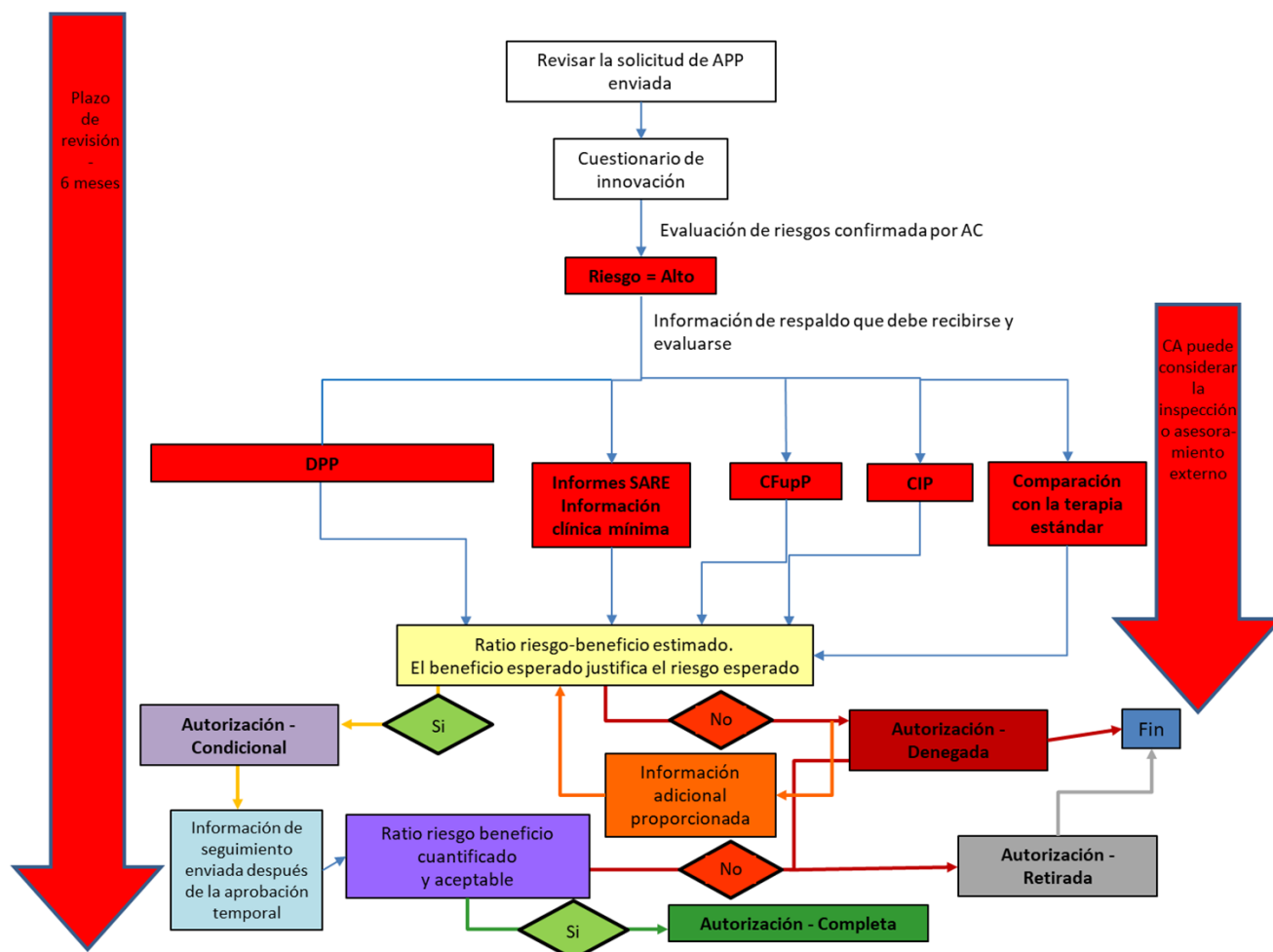


Figura 10: Proceso de evaluación para un riesgo alto.

B. Evaluación

Paso 5: Evaluación de la información enviada:

Módulo 4: Calidad

En esta etapa del proceso, la AC deberá revisar los pasos innovadores y si la información conforme a cada uno de ellos ha sido presentada siguiendo la información contenida en el DPP.

Cuando un ET se basa en datos publicados para respaldar el trabajo planificado, debe poder demostrar que los métodos que pretende seguir reflejan directamente los de los informes publicados y debe poder demostrar que puede reproducir el proceso (y los resultados) en sus propias instalaciones. En tales situaciones, la AC debe observar muy de cerca el equipo, los reactivos y los protocolos que se emplean, así como la capacitación que se ha brindado al personal.

1) Selección de donantes

La AC deberá revisar el POE actualizado y asegurarse de que incluya los criterios de selección y la política de selección de donantes. Si no se cumple la Directiva de T&C o la legislación nacional/autonómica, la AC revisará la justificación clínica proporcionada por el ET.

2) Donación/Extracción

La AC evaluará que el POE propuesto explica la innovación y que se proporciona la justificación clínica y una adecuada validación.

La AC se asegurará de que esta innovación cumple con la Directiva de T&C y la legislación nacional/autonómica.

Si el material/equipo utilizado para la colecta/extracción no es de un solo uso, la AC evaluará también el procedimiento de esterilización.

3) Pruebas

La AC evaluará los POE para la realización de pruebas en donantes o las donaciones y los POE para el transporte de las muestras al laboratorio. La AC deberá revisar la validación del kit de pruebas.

4) Procesamiento

La AC verificará que el solicitante ha proporcionado un diagrama de flujo del proceso actualizado y que éste incluye los pasos críticos del proceso.

Deben revisarse los parámetros de calidad y adecuarse a la innovación prevista.

La AC comprobará que el solicitante ha presentado el proceso de validación, la estabilidad y los informes de evaluación. La AC revisará cómo se han realizado estos procesos.

La AC verificará el POE adaptado para el procesamiento y el POE para minimizar la contaminación cruzada. Se revisará el POE para evaluar la seguridad microbiológica del T&C y, en caso de que se realice esterilización o reducción de patógenos en el T&C, se evaluará el informe de validación.

Todas las innovaciones en el procesamiento serán validadas y el solicitante deberá proporcionar los informes finales de validación. La AC se asegurará de que el método de validación cumple con la Directiva de T&C y que también tiene en cuenta las publicaciones del Consejo de Europa, en concreto, la Guía EDQM sobre T&C.

Si alguna etapa del procesamiento se subcontrata a un tercero, la AC revisará el informe de evaluación o auditoría de la(s) tercera(s) parte(s). Si la auditoría muestra desviaciones/no conformidades, la AC deberá solicitar información sobre cómo han sido resueltas.

5) Almacenamiento

La AC deberá evaluar el POE para el proceso de almacenamiento, las condiciones de almacenamiento y la vida útil y el informe de evaluación o estabilidad.

La AC evaluará la información proporcionada, por ejemplo:

- ✓ Si la innovación en el almacenamiento afecta a la calidad del T&C
- ✓ Los riesgos relacionados con la contaminación microbiológica
- ✓ La integridad del empaquetado con el paso del tiempo
- ✓ La caducidad de las soluciones de almacenamiento
- ✓ La estabilidad de la temperatura de almacenamiento

6) Transporte y envío

La AC evaluará los POE para el transporte, la entrega, el etiquetado y la validación. La AC evaluará el informe de estabilidad proporcionado por el ET.

La AC deberá asegurar que las condiciones y el tiempo máximo permitido para el transporte preservan las propiedades biológicas y funcionales del T&C. También comprobará que el contenedor utilizado para transportar y entregar el T&C es seguro, que el contenedor y el material utilizado para transportar el T&C tienen el marcado CE, si es necesario, y que existe un manual de instrucciones. También se deberá revisar el programa de mantenimiento de los equipos.

La validación del procedimiento de transporte también debe incluir la validación de los contenedores.

Si la distribución y la entrega las va a realizar un tercero, la AC deberá revisar el acuerdo entre ambas partes y, además, que el informe de validación verifique que se mantienen las condiciones de transporte.

7) Distribución/envío

La AC deberá revisar el POE y asegurarse de que detalla las especificaciones, circunstancias y responsabilidades y procedimientos para liberar el T&C.

La AC deberá revisar si la innovación en los criterios de liberación implica un cambio en otros pasos del proceso, tales como la selección de donantes, el procesamiento o el almacenamiento. También es necesario evaluar si los nuevos criterios de liberación o la innovación en la distribución/envío cumplen con la Directiva de T&C y la legislación nacional/autonómica.

8) Exportación/Importación

Si la innovación implica un cambio en la exportación o importación del T&C, la AC evaluará que el POE explica la innovación. El POE también debe verificarse para garantizar que la innovación cumple con la Directiva de T&C y la legislación nacional/autonómica, particularmente en el caso de la importación de T&C. En esta situación, la AC evaluará si el proveedor de un país tercero cumple con los principios éticos de consentimiento informado, donación no remunerada, anonimato y respeto a la salud pública, así como que los criterios de selección del donante son los exigidos en la Directiva de T&C.

9) Nuevo método de aplicación/infusión

Si el T&C se va a aplicar o infundir utilizando un nuevo método, la AC deberá revisar el POE para este nuevo método de aplicación/infusión y el informe de validación para cualquier equipo nuevo requerido. Este informe de validación debe ser aprobado por el responsable de la actividad. Además, en este caso se requerirá la evaluación previa del (CEITyC) de la ONT.

10) Nueva indicación clínica

La AC evaluará el POE para esta nueva indicación clínica.

La AC ha de comprobar el informe clínico presentado por el ET. Este informe clínico incluirá las razones científicas para utilizar el T&C con la nueva indicación clínica, así como:

- ✓ Los beneficios esperados
- ✓ Los riesgos esperados
- ✓ El formulario de consentimiento informado para el receptor

Si esta nueva indicación clínica implica un cambio en el procesamiento, el almacenamiento o el transporte del T&C, la AC también se asegurará de que el ET ha proporcionado información específica sobre estos cambios. Además, en este caso se requerirá la evaluación previa del (CEITyC) de la ONT.

11) Nuevo lugar anatómico

La AC evaluará el POE para este nuevo lugar anatómico.

La AC tendrá que comprobar el informe clínico presentado por el ET. Este informe clínico deberá incluir las razones científicas para utilizar el T&C en el nuevo lugar anatómico, así como:

- ✓ Los beneficios esperados
- ✓ Los riesgos esperados

- ✓ El formulario de consentimiento para el receptor

Si este nuevo lugar anatómico implica un cambio en el procesamiento, el almacenamiento o el transporte del T&C, la AC también se asegurará de que el ET ha proporcionado la información específica sobre estos cambios. Además, en este caso se requerirá la evaluación previa del (CEICYT) de la ONT.

Módulo 5: Estudios preclínicos

La Guía EuroGTP II proporciona información en relación con la realización de estudios *in vitro* e *in vivo*. En general, las evaluaciones *in vitro* deben realizarse antes de otros estudios preclínicos (*in vivo*). Esta categoría también puede incorporar estudios de validación de procesos de rutina. Cuando el riesgo general es bajo, es probable que éste pueda mitigarse únicamente con evaluaciones *in vitro*.

Por lo general, las evaluaciones *in vivo* solo se considerarán cuando el riesgo no puede reducirse lo suficiente con estudios *in vitro*, por razones éticas y de costes. Sin embargo, puede haber criterios que solo puedan evaluarse con precisión en modelos *in vivo*. La Guía EuroGTP II ofrece orientación sobre cómo definir qué pruebas podrían usarse para los diferentes tipos de nuevos T&C con respecto a las consecuencias de riesgo específicas.

- ✓ Estudios no clínicos: preferiblemente debe haber estudios que demuestren que el procedimiento experimental es seguro en animales.
- ✓ Estudios preclínicos: cuando los tratamientos experimentales abarcan una fase de laboratorio, al menos la viabilidad de las células debe ser analizada en detalle, monitoreada y registrada.

Módulo 6: Información clínica

La AC deberá revisar los resultados de los estudios clínicos que afectan o podrían afectar a la evaluación de la seguridad en el uso clínico. Esto debe hacerse a través de la revisión de la bibliografía y la evaluación de la experiencia previa y el conocimiento existente del riesgo, proporcionado por el solicitante.

La AC deberá revisar los informes SARE, según el proceso de la AC.

La AC deberá revisar la información clínica recibida junto con el Anexo técnico 3 del WP8 del Proyecto GAPP.

La información proporcionada dependerá del riesgo de la innovación y puede incluir:

- ✓ Información clínica mínima
- ✓ Plan de seguimiento clínico
- ✓ Plan de investigación clínica
- ✓ Comparación con la terapia estándar

Paso 6: Decisión de la Autoridad Competente

La AC evaluará la información recibida y autorizará o denegará la solicitud.

El tipo de autorizaciones se puede desglosar en:

- ✓ Condicional, cuando se dispone de datos limitados, pero el beneficio justifica el riesgo
- ✓ Completa, cuando todos los datos están disponibles

También existe la opción de rechazar una solicitud de autorización.

Las autorizaciones se basan en principios ideados por la Acción conjunta VISTART:

- ✓ La calidad y la seguridad del T&C deben garantizarse mediante:
 - Una evaluación basada en datos completos de la solicitud de autorización del T&C.
 - Decisión de aprobación de la solicitud de autorización del T&C, basada en el riesgo.
- ✓ Cuando no se pueda otorgar una autorización completa, pero el beneficio esperado justifica los riesgos residuales, se otorgará una autorización condicional.
- ✓ Si el beneficio no justifica el riesgo residual, se podrá denegar la autorización.

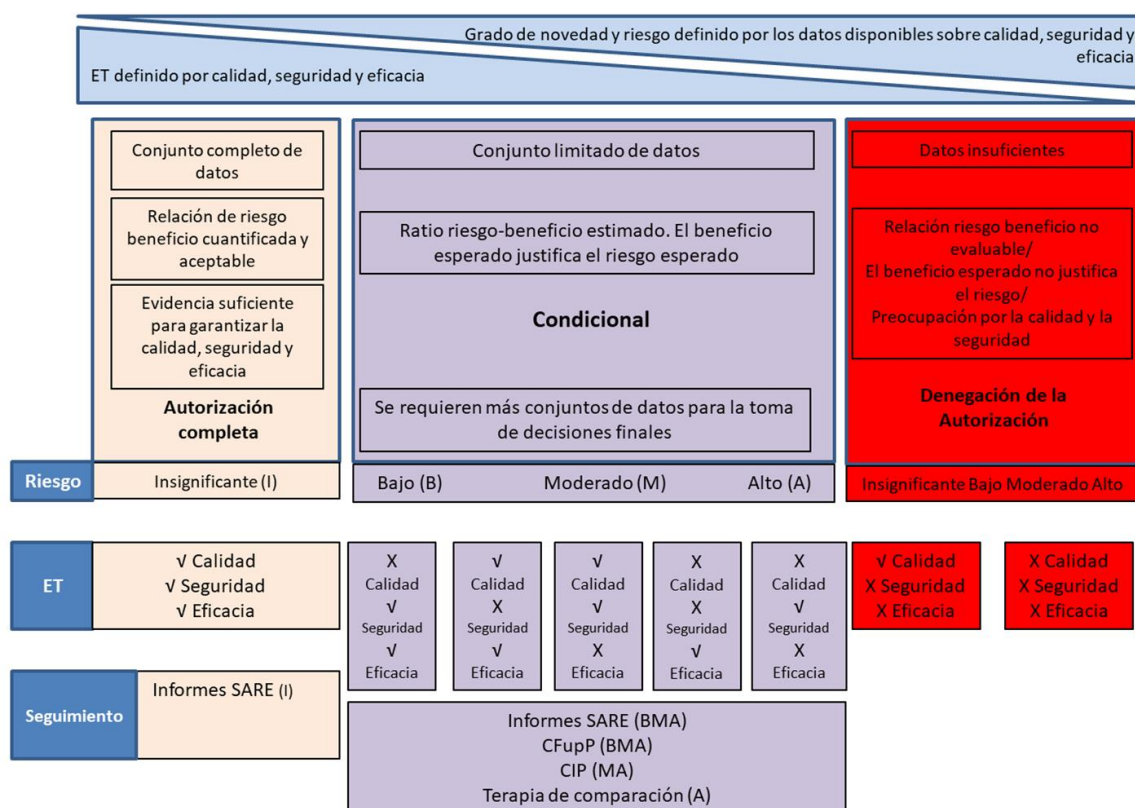


Figura 11: Algoritmo para que la AC decida según la innovación, riesgo, calidad, seguridad y eficacia. Adaptado de VISTART WP5B.

El algoritmo de la **Figura 11** describe las opciones de autorización propuestas que una AC debe considerar en función de la relación riesgo-beneficio: completa, condicional y negativa. El algoritmo ha sido adaptado del algoritmo VISTART WP5B, que definió previamente cómo una AC puede decidir sobre la autorización de un nuevo T&C en función de la relación riesgo-beneficio, como resultado de la evaluación de la calidad, la seguridad y la eficacia, basado en los datos disponibles y reflejando la madurez del producto y su grado de innovación, respectivamente.

Autorización condicional:

Cuando los requisitos regulatorios deban equilibrarse con el requisito de acceso oportuno/urgente de los pacientes a T&C innovadores o a un T&C preparado a partir de un proceso de preparación innovador, se puede adoptar un enfoque regulatorio de prevención. En tales casos, cuando el beneficio esperado justifica el riesgo esperado y no hay opciones alternativas disponibles, se puede otorgar una autorización condicional, definiendo el conjunto de datos adicionales que se requieren para una evaluación adicional y para la toma de decisiones finales (autorización total o denegación).

Se recomienda que este tipo de autorización se emita para la preparación y uso clínico de la innovación en función de la cantidad y la calidad de los datos disponibles en el momento de la presentación del APP. La información relevante requerida después de la autorización condicional debe proporcionarse dentro del plazo acordado con la AC. La AC deberá entonces evaluar y considerar si se debe otorgar una autorización completa o si se debe denegar la autorización.

La autorización condicional deberá detallar el número de pacientes, el grupo de edad de los pacientes y los centros que gestionarán el T&C. Se recomienda que esta autorización también esté vinculada al plan de investigación clínica, si es posible.

Una vez concedida la autorización condicional, la AC deberá definir los plazos dentro de los cuales el solicitante deberá presentar los datos clínicos.

En función de la correlación entre el nivel de riesgo y el tipo de información de seguimiento, el algoritmo define cuatro categorías de riesgo principales, vinculadas a los correspondientes cuatro tipos de seguimiento:

✓ Riesgo insignificante:

- Si la aplicación del T&C no representa ningún riesgo para los receptores, solo se requiere el informe SARE que es obligatorio para todos los T&C.
- La notificación de SARE debe ser inmediata, como se describe en la Directiva de T&C.

✓ Riesgo bajo:

- Además del informe continuo obligatorio de SARE, también se debe proporcionar un plan de seguimiento clínico.
- La notificación de SARE debe ser inmediata, como se describe en la Directiva de T&C.
- El plazo propuesto para la recepción del plan de seguimiento clínico es de 9 meses-1 año. La AC puede recibir actualizaciones provisionales si lo desea.

✓ **Riesgo moderado:**

- Además del informe SARE y el plan de seguimiento clínico, también se debe proporcionar un plan de investigación clínica-
- La notificación de SARE debe ser inmediata, como se describe en la Directiva de T&C.
- El plazo propuesto para la recepción del plan de seguimiento clínico y el plan de investigación clínica es de 6-9 meses. La AC puede recibir actualizaciones provisionales si lo desea.

✓ **Riesgo alto:**

- Además del informe SARE y el plan de seguimiento clínico, el plan de investigación clínica deberá diseñarse para comparar el nuevo T&C con la terapia estándar/convencional, si existe.
- La notificación de SARE debe ser inmediata, como se describe en la Directiva de T&C.
- El cronograma propuesto para recibir el plan de seguimiento clínico y el plan de investigación clínica (incluida la referencia a la terapia de comparación) es de 3-6 meses. La AC puede recibir actualizaciones provisionales si lo desea.

Si se ha recibido información de seguimiento adicional que resulta apropiada después de haber otorgado una autorización condicional, la AC puede conceder una autorización completa (ver sección Autorización completa).

En circunstancias en las que se ha recibido información de seguimiento adicional después de conceder la autorización condicional, la AC también puede retirar la autorización condicional y denegar la autorización completa.

Revocación/ Denegación

La AC denegará la autorización en función en los resultados de los informes del plan de seguimiento clínico y del plan de investigación clínica y/o SARE y/o cuando no se haya probado la calidad, seguridad y eficacia de la innovación o cambio. La AC también puede negarse a conceder la autorización completa.

Autorización completa

Tras la concesión de una autorización condicional y una vez evaluada la información adicional, la AC puede conceder una autorización completa si el beneficio justifica el riesgo y ha quedado debidamente demostrada la calidad, seguridad y eficacia de la innovación. Se recomienda que esta autorización para la preparación y uso clínico de una innovación se emita cuando exista evidencia suficiente para asegurar su calidad, seguridad y eficacia. También se puede conceder una autorización completa para el T&C/procedimientos de riesgo insignificante, cuando es considerado adecuado por la AC tras haber recibido los datos apropiados con la solicitud. El beneficio debe ser cuantificable y aceptable para que se conceda una autorización completa.

Denegación de autorización

Las AC denegarán una autorización basándose en problemas de calidad y seguridad. Si el beneficio esperado no es evaluable, no se justifica el riesgo, o si hay problemas de calidad y seguridad, se debe denegar la autorización.

Otras decisiones

En otras circunstancias, un solicitante puede ponerse en contacto con una AC para discutir sobre una autorización condicional/completa. Esto puede ocurrir en las siguientes circunstancias:

✓ Modificación de la autorización

Si se ha concedido una autorización condicional, se debe solicitar una modificación de la autorización cuando un solicitante requiera más tiempo o un aumento en el número de pacientes, o la adición de un sitio de aplicación en humanos para completar el plan de seguimiento clínico/investigación clínica.

✓ Renovaciones

El ET debe solicitar una renovación antes de que una autorización completa o condicional expire. Este proceso debe ocurrir a través del procedimiento regular de renovación de autorización de la AC.

✓ Desistimiento

Si el ET no está en condiciones de continuar con la autorización, por ejemplo, si no puede cumplir los criterios acordados o reclutar el suficiente número de pacientes, debe solicitar el desistimiento de la autorización.

CONSIDERACIONES ADICIONALES PARA LAS AUTORIDADES COMPETENTES:

Plazos de solicitud de la APP:

Si bien el plazo de la revisión depende de cada AC, recomendamos aplicar estos dos períodos de tiempo para revisar el DPP. En caso de que una AC defina un plazo diferente, debe hacerse público y ser fácilmente identificable para los solicitantes. La AC debe comunicar claramente al solicitante que, si no se recibe una respuesta dentro del período de tiempo definido, esto no significa que se haya concedido una autorización. El solicitante debe recibir una autorización de la AC antes de implementar una innovación, particularmente en relación con aplicaciones de riesgo bajo, moderado y alto.

El tiempo de respuesta aceptable para las diferentes categorías de riesgo se representa en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Plazos recomendados de revisión según el nivel de riesgo.

Nivel de riesgo	Plazo recomendado para la revisión	
Riesgo insignificante	Tres meses	
Riesgo bajo		
Riesgo moderado		Seis meses
Riesgo alto		

Asesores externos

Se recomienda que los profesionales de la AC que revisen el DPP haya recibido formación en la herramienta EuroGTP II y en esta guía General GAPP y sus anexos técnicos asociados. También se recomienda, según la sección 4 ("Marco para la autoridad competente") de esta Guía, que la AC tenga acceso a un panel de expertos para ayudar en la revisión del DPP, si es necesario.

Inspecciones

Una AC puede realizar una inspección *in situ* en función de sus propios procedimientos nacionales y puede consultar las "Directrices de inspección para las Autoridades Competentes de la UE responsables de la inspección y autorización de establecimientos de sangre y tejidos" de VISTART.

Esta decisión puede tomarse después de la revisión de la información presentada con la solicitud y puede basarse en la evaluación de riesgos realizada de acuerdo con los procedimientos establecidos por la propia AC.

Nuevos T&C

Al revisar la información suministrada en relación con un nuevo T&C, puede resultar evidente que el T&C requiere la clasificación de un grupo de expertos. Es recomendable que la AC establezca algunos mecanismos y estándares internos para obtener la colaboración de expertos/organismos profesionales que aporten conocimientos y experiencia específicos en el campo en cuestión.

En la revisión de la legislación de T&C, existe la propuesta de establecer un mecanismo a nivel de la UE que asesore a los Estados miembros sobre si se debe aplicar el marco de los T&C u otros marcos regulatorios (en particular, el de medicamentos o el de productos sanitarios) a determinadas innovaciones realizadas sobre T&C. Si este mecanismo ya estuviera establecido, la AC deberá recurrir a este grupo para asesorarse.

Un nuevo T&C también puede requerir su adición al Compendio Europeo de Tejidos y Células o discusión con el EDQM para su inclusión en la "Guía para la calidad y seguridad de tejidos y células para aplicación humana".

Seguro

Alguna AC puede necesitar asegurarse de que haya una cobertura de seguro adecuada para los receptores de nuevos T&C de acuerdo con los requisitos normativos de aplicación. Se debe solicitar la póliza del seguro cuando así lo estipule la legislación nacional. También se puede considerar si el ET o el centro de implante requiere una cobertura de seguro adicional según la legislación regional o nacional.

Comité de ética

En algunos EM puede ser necesario un informe favorable de un Comité de Ética independiente para seguir adelante con la autorización. Consultar el apartado 6.2 del Anexo técnico 3 del WP8 del Proyecto GAPP.

MARCO PARA LA AUTORIDAD COMPETENTE

La evaluación de un DPP se basa en los requisitos establecidos en el apartado "Revisión y evaluación", de este documento. Para llevar a cabo la evaluación de un DPP, una AC puede recurrir a sus propios evaluadores internos, inspectores o grupos de expertos. La AC tendrá acceso a personal con experiencia en la materia y, cuando sea posible, dicho personal deberá ser empleado/contratado por la propia AC y contar con la pertinentes cualificación y formación. Dicho personal se integrará en todo el proceso de evaluación y toma de decisiones de la AC.

Las "Directrices de inspección para las Autoridades Competentes de la UE responsables de la inspección y autorización de establecimientos de sangre y tejidos" de VISTART establecen un marco común para la realización de inspecciones de los ET en los EM. Esto incluye los principios generales de gobierno y gestión de la calidad para las AC, tales como estructura administrativa, independencia e imparcialidad, transparencia, así como capacitación y desarrollo del personal. Los aspectos de esta directriz podrían adoptarse en la descripción del marco para la AC.

Cualificaciones y formación

El personal encargado de realizar las revisiones técnicas, incluyendo aspectos tales como la evaluación clínica, la seguridad biológica, la esterilización, etc., deberá contar con las siguientes cualificaciones acreditadas relevantes para aquellos aspectos de la evaluación de los que sea responsable:

- ✓ Estar en posesión de un título universitario o de un colegio técnico o calificación equivalente en estudios relevantes, ej. medicina, ciencias biológicas u otras ciencias pertinentes.
- ✓ Experiencia profesional en aspectos relevantes para las actividades relacionadas con los T&C o la regulación de dichas actividades.
- ✓ Conocimiento de la legislación de los T&C, incluidos los requisitos generales de calidad, seguridad y eficacia.
- ✓ Conocimiento y experiencia adecuados de los estándares y documentos de orientación

pertinentes, ej. Guías EDQM.

- ✓ Conocimiento y experiencia adecuados de los principios y procesos de gestión de riesgos, ej. EuroGTP II.
- ✓ Conocimiento y experiencia adecuados de evaluación clínica.
- ✓ Conocimiento apropiado de la categoría específica del T&C evaluado.
- ✓ Conocimiento y experiencia adecuados de los procedimientos/software de evaluación relevantes para la AC.
- ✓ Capacidad de mantener registros y redactar informes que demuestren que las actividades de evaluación pertinentes se han llevado a cabo correctamente.

Se recomienda que, si el riesgo se identifica como bajo, moderado o alto, la AC realice una inspección de acuerdo con sus propios procedimientos. Esto puede incluir una inspección documental, remota o *in situ* (hay más pautas disponibles en las Guías de inspección VISTART).

La evaluación de un DPP se incluye en el Informe 10.1 del proyecto GAPP “Manual para la formación de inspectores de AC que evalúen y autoricen procesos de preparación de tejidos, células y hemoderivados”. Esto debe incluirse dentro de cada programa de formación de inspectores y evaluadores de la AC.

Es evidente que alguna AC puede no tener la experiencia disponible para evaluar todas las solicitudes. Por esta razón, puede ser conveniente establecer paneles de expertos para ayudar en la revisión de las solicitudes. La decisión final de autorizar o rechazar la solicitud debe ser de la AC. La directriz de inspección VISTART analiza la independencia y la imparcialidad y esto incluye expertos externos. Si una AC decide utilizar un experto externo/paneles de expertos, debe tener un proceso claro para la selección de los expertos y una política clara y definida sobre la gestión de conflictos de interés.

Experto/Paneles de expertos

Se pueden requerir expertos/paneles de expertos en las siguientes circunstancias:

- ✓ Revisión y cuestionamiento científico de datos clínicos/investigaciones clínicas.
- ✓ Evaluación científica y, si es necesario, cuestionamiento de la evaluación clínica presentada.
- ✓ Determinación de la comparabilidad y consistencia de las valoraciones de las evaluaciones clínicas realizadas por expertos clínicos.
- ✓ Examinar la evaluación clínica y realizar un juicio clínico y una recomendación al responsable de decisiones de la AC.
- ✓ Capacidad de mantener registros y redactar informes que demuestren que las actividades de evaluación de la conformidad pertinentes se han llevado a cabo correctamente.

Criterios para formar parte de paneles de expertos

- ✓ Profesionales con amplia experiencia en el campo específico en el que la AC necesita asesoramiento.
- ✓ Si es posible, serán designados por las correspondientes Asociaciones Científicas.
- ✓ Las valoraciones deben ser realizadas por profesionales sin ninguna coacción política, profesional, institucional o gremial, aunque sus decisiones no tengan carácter vinculante.
- ✓ El nombramiento de los peritos será público y conocido por los solicitantes.
- ✓ Se debe enviar un informe escrito explicando su opinión y recomendaciones a la AC.
- ✓ Los asesores deben declarar cualquier posible conflicto de interés, si existe.

La disponibilidad de un panel europeo de expertos conformado por profesionales de las mismas AC sería beneficioso, pues se eliminaría la necesidad de contratar los servicios de expertos externos que puedan tener afiliaciones con los ET. La viabilidad de establecer un grupo de este tipo y la posibilidad de compartir información confidencial entre AC deberían investigarse, si bien está fuera del alcance de este proyecto.

Anexo 1: Glosario

Acreditación: Certificación de un organismo nacional de acreditación de que un organismo de evaluación del sistema de gestión de la calidad cumple con los requisitos establecidos por normas armonizadas y, en su caso, cualquier requisito adicional, incluidos los establecidos en los planes sectoriales pertinentes, para llevar a cabo una actividad de evaluación del sistema de gestión de la calidad. (Reglamento (EC) nº 765/2008).

Análisis de riesgo-beneficio: A los efectos de este documento, este término se refiere a la consideración de si los riesgos asociados con la aplicación de un T&C, procesado o aplicado de forma novedosa, está justificados por los beneficios para el paciente tras la aplicación del T&C. (Diccionario médico de Mosby, novena edición, © 2009, Elsevier).

Auditoría: Examen y verificación periódica, independiente y documentada de actividades, registros, procesos y otros elementos de un sistema de calidad para determinar su conformidad con requisitos internos o externos específicos. Pueden ser realizada por colegas profesionales, auditores internos del sistema de calidad o auditores de organismos de certificación o acreditación. (T&C de EDQM).

Actividad del establecimiento: Procesamiento, preservación, almacenamiento y distribución de T&C para uso humano u otros fines, incluidas la investigación y la capacitación. (T&C de EDQM).

Beneficio clínico: Impacto positivo de la(s) terapia(s) basad en T&C sobre la salud y la calidad de vida de un individuo, expresado en términos de resultados clínicos significativos, medibles y relevantes para el receptor, incluidos los resultados relacionados con el diagnóstico. (Anexo Técnico 3 del WP8 del Proyecto GAPP).

Calidad microbiológica: Cumplimiento de un conjunto específico de características y criterios de estándares microbiológicos. La calidad microbiológica también puede verse como un indicador de la seguridad microbiológica del T&C (Anexo Técnico 2 del WP7 del Proyecto GAPP. Adaptado de EDQM T&C).

Cambio significativo: Cambio que podría afectar significativamente la calidad y/o la seguridad del T&C o a la seguridad de los receptores y que se evalúa como de riesgo moderado o alto. Un cambio significativo se identifica previamente como una innovación y posteriormente tras la evaluación de riesgos descrito en EuroGTP II.

Célula: Unidad funcional y trasplantable más pequeña de los organismos vivos.

Comité de ética: Organismo independiente establecido en un Estado miembro de conformidad con la legislación de dicho Estado miembro y facultado para emitir dictámenes a los efectos del presente Reglamento, teniendo en cuenta las opiniones de no expertos, en particular de los pacientes o de las organizaciones de pacientes (Guía EuroGTP II).

Consentimiento informado: Acuerdo voluntario de una persona, basado en el conocimiento y la comprensión adecuada de la información relevante para donar, participar en una investigación o someterse a un procedimiento diagnóstico, terapéutico o preventivo (EDQM T&C).

Criopreservación (para tejidos y células): Preservación y almacenamiento de T&C viables (incluidos gametos y embriones) para preservar su viabilidad, ya sea mediante congelación o vitrificación, o de forma alternativa (para prolongar su vida útil) mediante almacenamiento a baja temperatura (Guía EuroGTP II).

Criterios de aceptación: Requisitos necesarios para cumplir con los estándares de calidad y seguridad con el fin de garantizar que un producto final es aceptable para su aplicación en humanos (T&C de EDQM).

Datos clínicos: Información relativa a la seguridad o la eficacia que se genera a partir del uso de un T&C y se obtiene de la investigación(es) clínica(s) del T&C en cuestión, la investigación(es) clínica(s) u otros estudios descritos en la literatura científica sobre el T&C en cuestión, informes publicados en literatura científica revisada por pares sobre otra experiencia clínica del T&C en cuestión, información clínicamente relevante procedente de la vigilancia posterior a la autorización (Anexo Técnico 3 del WP8 del Proyecto GAPP).

Destinatario: Persona a la que se aplican T&C humanos (Anexo Técnico 3 del WP8 del Proyecto GAPP).

Distribución (para T&C): Transporte y entrega de T&C destinados a su aplicación en humanos (Directiva T&C).

Donación (proceso de): Donación de T&C destinados a su aplicación en humanos (adaptada de la Directiva T&C).

Donación (tipo de material biológico): T&C obtenidas de los donantes.

Donante: Toda fuente humana, viva o fallecida, de T&C humanos (Directiva T&C).

Donante fallecido: Persona declarada fallecida según criterios médicos establecidos y de la que se han obtenido T&C u órganos con el fin de su aplicación en humanos (Guía EuroGTP II).

Eficacia: Logro de los efectos (clínicos)/resultados en el paciente deseados atendiendo al modo de acción del T&C (Anexo Técnico 3 del WP8 del Proyecto GAPP).

Establecimiento de tejidos: Banco de tejidos, unidad de terapia celular u otra unidad de un hospital u otro organismo donde se llevan a cabo actividades de procesamiento, preservación, almacenamiento o distribución de T&C humanos. También puede ser responsable de la obtención o análisis de T&C.

Esterilización: Cualquier proceso que elimine o inactive agentes infecciosos transmisibles (patógenos) que contengan ácidos nucleicos, ej., formas vegetativas y de esporas de bacterias y hongos, parásitos o virus, presentes en una superficie, en un fluido, en un medicamento o en un compuesto como un medio de cultivo biológico. La esterilización se puede lograr aplicando las combinaciones o condiciones adecuadas de calor, productos químicos, irradiación, alta presión y filtración (T&C de EDQM).

Evaluación clínica: Estudios de seguimiento clínico para monitorizar indicadores de resultados clínicos predefinidos con el objetivo de evaluar la calidad, seguridad y efectividad/eficacia del T&C para un número definido de pacientes (adaptado de EDQM T&C).

Evaluación de Donante: Procedimiento para determinar la idoneidad de un individuo, vivo o fallecido, como donante de T&C (adaptado de EDQM T&C).

Evaluación de riesgos: Identificación de peligros potenciales con una estimación de la probabilidad de que causen daño y de la gravedad del daño en caso de que ocurra (EuroGTP II).

Envasado: Incluyendo el envase primario y secundario, proceso que tiene como objetivo proteger los T&C y presentarlos al cirujano/usuario final/profesional implantador (envasado inicial o en proceso) o al usuario clínico (envasado final) de forma adecuada (EDQM T&C).

Exportación: Acto de transportar un T&C destinado a la aplicación humana a un tercer país fuera de la Unión donde volverá a procesarse o se utilizará directamente (adaptado de EDQM T&C).

Extracción (para tejidos y células): Procedimiento de extracción de T&C u órganos de un donante con fines de trasplante.

Importación: En este contexto, el acto de traer T&C a un país desde otro tercero fuera de la Unión con el propósito de su aplicación en humanos o para su procesamiento posterior (Adaptado de EDQM T&C).

Incumplimiento: Incumplimiento de estándares, requisitos, reglas o leyes aceptados (T&C de EDQM).

Indicación clínica: Motivo médico que justifica el uso humano de un T&C.

Informe de validación: Documento en el que se recopilan y resumen los registros, los resultados y la evaluación de un programa de validación completo (Anexo técnico 2 del WP7 del Proyecto GAPP. Adaptado de las Directrices de la OMS sobre transferencia de tecnología en la fabricación farmacéutica).

Innovación: Cualquier cambio que pueda afectar la calidad y/o la seguridad de los T&C y/o la seguridad de los receptores. Este cambio incluye un nuevo T&C, un nuevo procedimiento diseñado por el ET, un nuevo procedimiento adoptado de otro centro que haya demostrado evidencia científica o la aplicación del T&C para tratar una nueva indicación clínica.

Kit: Conjunto de componentes que se envasan juntos y están destinados a ser utilizados para realizar un diagnóstico *in vitro* específico o parte del mismo (Reglamento (UE) 2017/746).

Kit con marcado CE: Kit de prueba marcado por un fabricante para indicar que el kit de prueba cumple con los requisitos aplicables establecidos en el Reglamento (UE) 2017/746 sobre dispositivos médicos *in vitro* y otra legislación de armonización de la Unión aplicable que prevé su colocación (modificado del Reglamento (UE) 2017/746).

Nuevo lugar anatómico: Uso del T&C en una ubicación del receptor o dentro de éste, diferente a la estandarizada.

Parámetros críticos del proceso (PCP): Parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un impacto en un atributo de calidad crítico y que, por lo tanto, debe ser monitorizado y controlado para garantizar que el proceso produce la calidad deseada (Directiva (UE) 2016/1214 Art. 1).

Plan de Investigación Clínica: Documento que describe la justificación, los objetivos, el diseño, la metodología, el seguimiento, las consideraciones estadísticas, la organización y la realización de una investigación clínica, elaborado por el(los) solicitante(s) en el contexto de la solicitud de autorización para uso clínico de nuevas terapias basadas en T&C resultantes de un proceso de preparación novedoso (Anexo Técnico 3 del WP8 del Proyecto GAPP).

Plan de Seguimiento Clínico: Plan para realizar seguimiento del receptor de un nuevo T&C durante un tiempo determinado después de su aplicación/administración clínica. Puede consistir en visitas médicas, realización de pruebas o procedimientos de diagnóstico, toma de muestras, ET&C. (Anexo Técnico 3 del WP8 del Proyecto GAPP).

Plan de Validación: Documento que describe las actividades a realizar en una validación, incluidos los criterios de aceptación para la aprobación de un proceso o método para uso rutinario (Anexo Técnico 3 del WP8 del Proyecto GAPP. Adaptado de las Directrices de la OMS sobre transferencia de tecnología en la fabricación farmacéutica).

Procesamiento (para tejidos y células): Todas las operaciones relacionadas con la preparación, manipulación, preservación y envasado de T&C destinados a aplicaciones humanas.

Pruebas: Investigaciones realizadas en el donante o en la muestra de la donación para determinar cualquier riesgo de enfermedad infecciosa asociado con la donación (Anexo técnico 2 del WP7 del Proyecto GAPP).

Seguimiento: Evaluación de la salud de un receptor con el fin de monitorizar los resultados de la aplicación del T&C, mantener la atención e iniciar intervenciones posteriores a la aplicación (Anexo Técnico 3 del WP8 del Proyecto GAPP).

Seguridad microbiológica: Enfoque para minimizar el riesgo de contaminación por microorganismos viables o sustancias tóxicas derivadas de microorganismos. La seguridad microbiológica del T&C resulta de la gestión de la selección de donantes, la extracción del T&C, las pruebas y los procesos de preparación. (Anexo Técnico 2 del WP7 del Proyecto GAPP Adaptado de EDQM T&C).

Seguridad: riesgo relativo: diferencia proporcional de un valor de referencia sugerido (EuroGTP II).

Sistema de calidad: Estructura de la organización, responsabilidades definidas, procedimientos, procesos y recursos para implementar la gestión de la calidad e incluyendo todas las actividades que contribuyen a la calidad, directa o indirectamente (Directiva 2006/17/EC).

Solicitante: ET que solicita a la AC autorización para la aplicación clínica T&C.

Tejido: Parte anatómica del cuerpo humano compuesta por diferentes tipos de células conectadas entre sí por tejido conectivo. El tejido no está vascularizado. Por lo tanto, se puede almacenar y no necesitan ningún paso de revascularización para ser injertado, trasplantado o aplicado.

Terceros países: Países que no son miembros de la UE.

Validación: Establecimiento de evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados. Un proceso se valida para evaluar el rendimiento de un sistema con respecto a su efectividad en función del uso previsto. Esta evidencia puede incluir una evaluación de laboratorio del rendimiento del kit de prueba. En el contexto de este documento, el término 'evaluación' del rendimiento de la prueba o método puede considerarse como parte/totalidad de cualquier 'Validación' (Anexo Técnico 2 del WP7 del Proyecto GAPP. Modificado de la Directiva 2006/17/EC).

Anexo 2: Referencias

1. VISTART Joint Action (Project Number 676969)
https://webgate.ec.europa.eu/chafea_pdb/health/projects/676969/summary last accessed 23rd July 2021
2. EuroGTP II Project (Project Number 709567) Good Practices for Evaluating Quality, Safety and Efficacy of Novel Tissue and Cellular Therapies and Products - Guidance, Methodologies and Tools, 2019 <http://goodtissuepractices.eu/>
3. GAPP D5.1 Extension of the outputs of previous projects, VISTART WP5B, EuroGTP II, EECTR, to be applicable to blood
4. GAPP D5.2 Report on the outcome and conclusions of the survey, desk-based review of preparation process authorisations in other fields and the multi-country workshop.
5. GAPP Technical Annex 1 to overall guidance: Evaluation and Validation of the security and quality of changes to an innovation of Preparation Processes
6. GAPP Technical Annex 2 to overall guidance: assessing the quality and safety of donor testing, pathogen reduction and sterilisation as part of Preparation Process Authorisation (PPA).
https://www.gapp-ja.eu/wp-content/uploads/2021/03/D7.1_Ref.-Ares2021_1371683_19022021.pdf
7. GAPP Technical Annex 3 to overall guidance: assessing clinical data as part of Preparation Process Authorisation (PPA). https://www.gapp-ja.eu/wp-content/uploads/2020/10/D8.3_Ref.-Ares_2020_4146352_06082020.pdf
8. Commission Directive 2005/61/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events
9. Commission Directive 2005/62/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishments
10. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application (European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation. (EDQM). 2019.
11. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
12. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells
13. Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of

serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells

14. Commission Directive (EU) 2015/565 of 8 April 2015 amending Directive 2006/86/EC as regards certain technical requirements for the coding of human tissues and cells

15. Commission Directive (EU) 2015/566 of 8 April 2015 implementing Directive 2004/23/EC as regards the procedures for verifying the equivalent standards of quality and safety of imported tissues and cells

16. Commission Decision (EU) 2010/453 of 3 August 2010, establishing guidelines concerning the conditions of inspections and control measures, and on the training and qualification of officials, in the field of human tissues and cells provided for in Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council.

17. Commission Directive 2012/39/EU of 26 November 2012 amending Directive 2006/17/EC as regards certain technical requirements for the testing of human tissues and cells

18. European Union (2007). Regulation EC No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.

Anexo 3: Listado de autores y colaboradores de la Guía original del

Proyecto GAPP

Líderes GAPP WP5	Health Products Regulatory Authority (HPRA) – Irlanda	Laura Hickey Ruth Joyce Jenny Cloherty Áine Marie O’ Hanlon
	Organización Catalana de Trasplantes (OCATT) – España	Ruth Barrio Jaume Tort
Socios	Istituto Superiore di Sanità (ISS–CNT–CNS) – Italia (coordinadores GAPP; líderes WP1)	Claudia Carella Paola Di Ciaccio Simonetta Pupella Eliana Porta
	Agence de la Biomédecine (ABM) – Francia (líderes WP6 y WP7)	Samuel Arrabal Petra Hesky Nigel Strang
	Finnish Medicines Agency (Fimea) – Finlandia (líderes WP7 y WP8)	Anu Puomila Sari Tähtiharju Kristiina Järvinen
	Barcelona Tissue Bank – Bank Sang i Teixits (BTB–BST) – España (líderes WP8)	Jaime Tabera Rita Piteira
	Paul Ehrlich Institute (PEI) – Alemania (líderes WP9)	Winfried Kammer Meri Tanner
	Ministry of Health – Croacia (líderes WP3)	Tihana Cikač Vanja Nikolac
Socios colaboradores y expertos invitados	Hellenic National Blood Centre (E.KE.A) – Grecia	Anthi Gafou
	Experta invitada – Suecia	Mona Hansson
Representantes EM AC	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – Francia	Imad Sandid
Otros	Gerard Sheridan: Antigua Health Products Regulatory Authority (HPRA) – Irlanda Richard Forde: Antigua Health Products Regulatory Authority (HPRA) – Irlanda	
	Katia Bruneau: Antigua Agence de la Biomédecine (ABM) – Francia	

FACILITANDO LA AUTORIZACIÓN DEL



FORMULARIO DE SOLICITUD DE LA AUTORIZACIÓN DEL PROCESO DE PREPARACIÓN

GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS PARA LA AUTORIZACIÓN DE PROCESOS DE
PREPARACIÓN EN ESTABLECIMIENTOS DE TEJIDOS Y CÉLULAS

Apéndice 1 Listado Células y Tejidos

Componente tejido/célula	Características de preparación	
Adiposo	Tejido adiposo	
	Células adiposas	
Cardiovascular	Cardiovascular, válvula	Aloinjerto de válvula cardíaca criopreservada, antibiótico descontaminado
	Cardiovascular, vaso	Aloinjerto de arteria femoral criopreservado, antibiótico descontaminado
	Tejido cardíaco	
	Células cardíacas	
Membrana	Membrana, amniótica	Membrana amniótica (MA) para apósito biológico
	Membrana, dura mater	
	Membrana, fascia lata	
	Membrana, fascia recto	
	Membrana, pericardio	
	Membrana, otro	
Musculoesquelético	Musculoesquelético, hueso	Chips de hueso esponjoso
		Hueso trabecular cortical
		Hueso cortical criopreservado
		Hueso esponjoso criopreservado
		Hueso esponjoso deshidratado, viroinactivado, esterilizado
		Matriz ósea desmineralizada (DBM), viroinactivada, esterilizada
	Musculoesquelético, cartílago	Menisco de cartílago criopreservado
	Musculoesquelético, ligamento	
	Musculoesquelético, tendón	Aloinjerto de tendón rotuliano
		Tendón criopreservado
Neuronal	Neuronal, nervio	
Ocular	Ocular, conjuntival	
	Ocular, corneal	Tejido de donante de córnea cultivada para queratoplastia lamelar anterior (profunda) (ALK/DALK)
		Tejido corneal almacenado en frío para queratoplastia lamelar anterior (profunda) (ALK/DALK)
		Tejido corneal de cultivo de órganos para queratoplastia endotelial de membrana de Descemet (DMEK)
		Tejido corneal almacenado en frío para queratoplastia endotelial de membrana de Descemet (DMEK)
		Tejido corneal de cultivo de órganos para queratoplastia endotelial automatizada con pelado de Descemet (DSAEK)
		Tejido corneal almacenado en frío para queratoplastia endotelial automatizada con pelado de Descemet (DSAEK)
		Tejido corneal de cultivo de órganos para queratoplastia penetrante (PK)
		Tejido corneal almacenado en frío para queratoplastia penetrante (PK)
	Ocular, escleral	
	Ocular, otro	
Otras células maduras	Células maduras, hepatocitos	
	Células maduras, queratinocitos	

	Células maduras, células mononucleares	Células mononucleares de aféresis de sangre periférica no estimulada – MNC(A)
	Células maduras, células T	
Islotes pancreáticos	Islotes pancreáticos	
	Células de islotes pancreáticos	
Paratiroides	Paratiroides	
Células progenitoras hematopoyéticas	Células progenitoras hematopoyéticas, médula ósea	Células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea –HPC(M)
	Células progenitoras hematopoyéticas, sangre de cordón	Células progenitoras hematopoyéticas de sangre del cordón umbilical – HPC(CB)
	Células progenitoras hematopoyéticas, sangre periférica	Células progenitoras hematopoyéticas de aféresis de sangre periférica – HPC(A)
	Células progenitoras hematopoyéticas, otro	
Piel	Piel, dermis	Matriz dérmica acelular (ADM)
	Piel	Aloinjerto de piel fresca
		Aloinjerto de piel ultracongelada
		Aloinjerto de piel conservada en glicerol
		Aloinjerto de piel crioconservada
		Aloinjerto de piel liofilizada
Cordón umbilical	Tejido del cordón umbilical	
Otro		

Si es un T&C nuevo, es posible que el subtipo no esté disponible en la guía EDQM o el Compendio. En esos casos, el solicitante deberá tener en cuenta que este PPD solo se aplicará si el T&C está bajo la Directiva Europea de Células y Tejidos y no se considera un medicamento de terapia avanzada o bajo otra clasificación.

Apéndice 2 Expediente del proceso de preparación

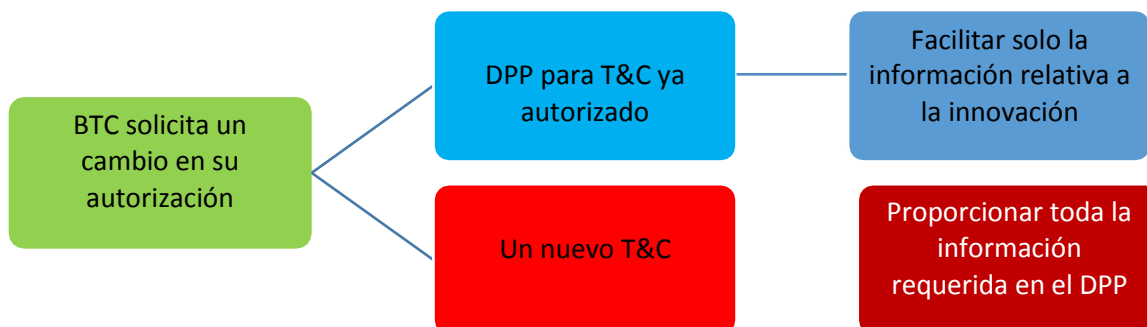
El PPD se organiza en módulos de la siguiente manera:

- Módulo 1: Información del solicitante
- Módulo 2: Innovación T&C
- Módulo 3: Evaluación de riesgos
- Módulo 4: Calidad
- Módulo 5: Estudios preclínicos
- Módulo 6: Información clínica

Para las solicitudes enviadas donde se haya identificado la innovación, solo deben enviarse a la AC para su revisión, los datos del solicitante que se detallan a continuación y las secciones específicas relacionadas con la innovación. La información relacionada con la innovación debe completarse dentro del PPD. No es necesario cumplimentar el PPD para las áreas a las que no afecte la innovación, ya que la AC las habrá evaluado previamente.

En el caso de ET que no hayan sido previamente autorizados, la información relativa al establecimiento, proceso de elaboración, materiales y equipos, pruebas de control de calidad, validación del proceso y etiquetado no se habrá facilitado antes, por lo que se deberá presentar el expediente completo del proceso de preparación y toda la información deberá ser proporcionada a la AC.

Adjunte toda la información/datos relevantes necesarios para una evaluación adecuada, incluidos todos los registros de capacitación correspondientes.



Nota: la información requerida puede entregarse en documentos adjuntos adicionales.

Módulo 1: Información del ET

Nombre completo del ET	
Dirección postal del ET	
Nombre del responsable de ET <i>(si es nuevo, enviar una copia del cv)</i>	
Nombre del responsable del expediente	
Correo electrónico	
Teléfono	
Fecha de envío	
Firma del responsable	

Módulo 2: Innovación T&C

Descripción del T&C al que se aplica este proceso de preparación	<i>En el Apéndice I se encuentra la lista de T&C según la guía CoE EDQM, Compendio T&C. Proporcionar la información correspondiente:</i>	
Tejidos ☐	Componente de tejido:	
	Características de preparación:	
Células ☐	Componente de célula:	
	Características de preparación:	

Innovación T&C			
Evaluación de la innovación:			
Preguntas de innovación	Sí	No	Ver sección
¿Su establecimiento ha preparado y enviado previamente este tipo de T&C para uso clínico?			Todas las secciones
¿El material inicial utilizado para preparar este T&C se obtendrá de la misma población de donantes que utilizó anteriormente su establecimiento para este tipo de T&C?			1 y 3
¿Se obtendrá/recolectará el material de partida para este T&C utilizando un procedimiento utilizado anteriormente por su establecimiento para este tipo de T&C?			2 y 3
¿Se preparará este T&C mediante un procedimiento (procesamiento/preparación, descontaminación y preservación) utilizado anteriormente en su establecimiento para este tipo de T&C?			4
¿Este T&C se empaquetará y almacenará utilizando un protocolo y materiales utilizados previamente en su establecimiento para este tipo de T&C?			5
¿Se aplicará/infundirá clínicamente este tipo de T&C proporcionado por su establecimiento utilizando un método de aplicación/infusión utilizado anteriormente?			6, 7, 8 y 9
¿Ha proporcionado su establecimiento este tipo de T&C para una misma indicación clínica o aplicado/infundido en un mismo sitio anatómico?			10 y 11
Si la respuesta a cualquiera de las preguntas de innovación anteriores es "NO"; el solicitante deberá proporcionar la información descrita en el apartado correspondiente. Para los nuevos solicitantes, que no hayan sido previamente autorizados, se deberán completar todos los datos del DPP según corresponda, ya que la información no habrá sido evaluada previamente por la AC y todas las áreas se considerarán como una innovación.			

Actividades
<i>Para los nuevos solicitantes, seleccione todas las actividades que se aplican al T&C. Para otros solicitantes, seleccione las actividades a las que se refiere la innovación:</i> 1. Selección de donantes 2. Donación/recogida/extracción 3. Pruebas 4. Procesamiento 5. Almacenamiento 6. Transporte y envío 7. Distribución 8. Exportación/importación 9. Nuevo método de aplicación/infusión 10. Nuevo sitio anatómico 11. Nueva indicación clínica
<i>Proporcione una descripción de la innovación o nueva aplicación que se implementará (incluya una descripción de la actividad antes de que se introduzca la innovación):</i>

1. Selección de donante:	
Tipo de donación	T&C
	☐ Autólogo ☐ Alogénico
	☐ Donante vivo ☐ Donante cadáver ☐ Donación después de muerte cerebral (DBD) ☐ Donación después de muerte circulatoria (DCD)
Proporcionar un resumen de los criterios de selección de donantes	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
¿Cumplen los criterios del donante las Directivas Europeas de T&C?	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
Copia del cuestionario de historial médico y de salud proporcionado	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
¿La donación es voluntaria y no remunerada?	Indicar detalles:
Proporcionar una copia del formulario de consentimiento informado	
2. Donación / Recogida / Extracción:	
Proporcionar un resumen de la donación / colecta / proceso de extracción, incluye los equipos/materiales que entran en contacto con el T&C	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
Es el centro de donación/colecta/extracción /organización ya autorizada para la donación/colecta/extracción del T&C	☐ Sí ☐ No Si es así, indique los detalles:
¿Se requieren nuevas instalaciones para la donación/colecta/extracción?	☐ Sí ☐ No Si es así, indique los detalles:
Describa las condiciones de almacenamiento del T&C en la instalación de colecta/extracción y condiciones de transporte posteriores al ET	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
Proporcione acuerdos por escrito con el personal, equipo clínico u organización de obtención de terceros involucrados en la realización de extracciones, así como aquellos que recopilen información crítica utilizada en la selección de donantes.	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
Material utilizado para promover la donación de T&C	Envíe una copia del material utilizado para promocionar T&C donación (folletos, enlaces a sitios web...)

3. Pruebas	
Proporcione un resumen de todas las pruebas de donantes/donación (p. ej., pruebas de enfermedades infecciosas, grupo sanguíneo ABO)	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
Proporcione detalles sobre el laboratorio que realiza la prueba y los kits de prueba utilizados. Incluya una copia del acuerdo de terceros con el laboratorio, y la copia de la autorización/acreditación del laboratorio	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
Proporcione un resumen del procedimiento de transporte para llevar las muestras al laboratorio de análisis	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
Proporcione detalles del tipo de test utilizados	☐ Marca CE ☐ Fabricación propia ☐ Otro Proporcione una copia de la autorización si no tiene la marca CE
¿Se realizan todas las pruebas exigidas por las Directivas Europeas de T&C?	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
4. Procesamiento	
Proporcione un resumen del proceso de preparación, incluidos los realizados por terceros, así como los puntos de control-muestras	☐ Sí ☐ No
Proporcione un informe/clasificación/certificación de las condiciones ambientales bajo las cuales se llevará a cabo el proceso, incluyendo los pasos tomados para minimizar la contaminación cruzada	Si no es así, indique la justificación
Enumere los parámetros probados (CPP), los métodos utilizados y los criterios de aceptación (CQA, KPI)	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
Si se subcontrata alguna parte del procesamiento, proporcione los detalles de los Pasos que se subcontratan y el nombre y los datos de contacto del tercero	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
Proporcione un resumen de las pruebas microbiológicas / Pruebas de control de calidad	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
Proporcione detalles sobre el equipo o los materiales utilizados para procesar el T&C	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
5. Almacenamiento	
Proporcione un resumen del proceso de almacenamiento / condiciones / vida útil	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
Proporcione detalles sobre el equipo / material utilizado para almacenar T&C	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación

Proporcione una copia del empaquetado primario y secundario	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>
6. Transporte y envío	
Proporcione un resumen de las condiciones de transporte.	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>
Describa el equipo / material utilizado en el transporte de T&C	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>
Proporcione una copia de la etiqueta T&C	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>
7. Distribución	
Proporcione un resumen de los criterios de liberación	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>
Proporcione una justificación para los criterios de liberación	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>
8. Exportación / Importación	
Proporcione un resumen de los requisitos de exportación.	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>
Proporcione un resumen de los requisitos de importación.	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>
¿La innovación de importación cumple con las Directivas Europeas de T&C?	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>
9. Nuevo método de aplicación / infusión	
Proporcione un resumen del nuevo método de aplicación/infusión	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>
Proporcione detalles del nuevo equipamiento requerido, si los hay.	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>
10. Nueva indicación clínica	
Describa la indicación clínica	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>
11. Nuevo sitio anatómico	
Describa el sitio anatómico	☐ Sí ☐ No <i>Si no es así, indique la justificación</i>

Módulo 3: Evaluación del riesgo de la innovación

Seleccione el nivel de riesgo asignado después de realizar la evaluación de riesgos EuroGTP II y proporcione la plantilla de herramientas EuroGTP II completa	La información a continuación es necesaria en función del riesgo indicado. Para enviar la información requerida diríjase a módulo 4, 5 y 6 según corresponda.
<i>Insignificante</i> ☐	Calidad Informe SARE Informe clínico mínimo
<i>Bajo</i> ☐	Calidad Información preclínica Informe SARE Informe clínico mínimo Plan de seguimiento clínico (CFUpP)
<i>Moderado</i> ☐	Calidad Información preclínica Informe SARE Informe clínico mínimo CFUpP Plan de investigación clínica (CIP)
<i>Alto</i> ☐	Calidad Información preclínica Informe SARE Informe clínico mínimo CFUpP CIP Información sobre tratamiento de control

Indique el nombre, la cualificación y la institución/establecimiento/organización de las personas que participan en la evaluación de riesgos.

Nombre	Cualificación	Institución / establecimiento / organización

Módulo 4: Calidad
Nota: Indique el nombre, la cualificación y la institución/establecimiento/organización de las personas que contribuyen a la evaluación de riesgos

1. Selección de donante	
Proporcionar POE para los criterios de selección de donantes	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar los procedimientos con los criterios de selección de donantes	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
2. Donante/colecta/extracción	
Proporcionar POE para la colecta/extracción	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar informe de validación del procedimiento de colecta / obtención	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Si se utiliza algún material/equipo para la colecta / la extracción que no es de un solo uso, proporcione la validación del procedimiento de esterilización	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
3. Pruebas	
Proporcionar POE para pruebas de donante / donación	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar POE para el transporte de las muestras al laboratorio	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar validación de los kits de pruebas	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
4. Procesamiento	
Proporcionar diagrama de flujo de proceso	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
¿Señala el diagrama los Pasos críticos?	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
¿Se han proporcionado con la aplicación los informes de validación, validación de procesos, estabilidad y evaluación?	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar POE para el procedimiento de procesamiento	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar POE para minimizar la contaminación cruzada	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar POE para la evaluación de la seguridad microbiológica del T&C	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Si se utiliza esterilización o reducción de patógenos en el ET, proporcione la información de validación	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar validación del procesamiento	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo

Proporcionar informe de evaluación/auditoría de terceros	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
5.Almacenamiento	
Proporcionar POE para el proceso de almacenamiento / condiciones / vida útil	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar informe de evaluación/estabilidad	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
6.Transporte y envío	
Proporcionar POE para el transporte y la entrega	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar POE para el etiquetado T&C	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar validación del procedimiento de transporte	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar informe de estabilidad	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
7.Distribución	
Proporcionar POE para los criterios de liberación	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcionar validación de los nuevos criterios de liberación	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
8.Exportación/Importación	
Proporcione POE para la exportación	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Proporcione POE para la importación	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
9.Nuevo método de aplicación/infusión	
Proporcionar POE para la nueva aplicación/método de infusión	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
Si la nueva aplicación/método de infusión implica un nuevo equipo, proporcione un informe de validación	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
10.Nueva indicación clínica	
Proporcionar POE para nueva indicación clínica	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo
11.Nuevo sitio anatómico	
Proporcionar POE para el nuevo sitio anatómico	☐ Sí ☐ No Si no es así, justifíquelo

Módulo 5: Estudios preclínicos

Proporcione la siguiente información

Estudios in-vitro	☐ Sí ☐ No
Estudios in-vivo	☐ Sí ☐ No Si no es así, indique la justificación
Proporcione un resumen del/los estudio(s) realizado(s) (Adjunte el informe completo del estudio(s))	
Bibliografía correspondiente	Descripción del protocolo de búsqueda bibliográfica proporcionada: ☐ Sí ☐ No Informe de búsqueda bibliográfica proporcionado: ☐ Sí ☐ No

Módulo 6: Información clínica

Informe clínico mínimo que debe proporcionarse

Caracterización del T&C	Una clara caracterización y definición del T&C bajo evaluación:
Beneficios clínicos principales de la innovación, si aplica	
Terapias alternativas o T&C, si las hay	
Indicaciones clínicas	Patologías/condiciones que se pueden tratar o prevenir con el T&C en cuestión; Incluye código según la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD) (https://icd.who.int/en) (https://icd.who.int/en)
Innovación en indicación clínica / grupo objeto	☐ Sí ☐ No

La justificación científica detrás de la propuesta de una nueva indicación clínica; e información sobre la indicación clínica anterior	
Información complementaria – Indicaciones clínicas	
Contraindicaciones potenciales	
Nivel de riesgo según lo determinado por EuroGTP II	Insignificante, bajo, moderado, alto
Fecha de evaluación de riesgos	Cuándo se realizó la evaluación de riesgos – Fecha (ejemplo de formato: DD/MM/AAAA)
Bibliografía	(nombres de bases de datos, términos de búsqueda, etc.), el informe de búsqueda bibliográfica, referencias
Otros datos	Referencias a trabajos de pares, informes técnicos, datos no publicados, etc.
Referencias en “ <i>Notify Library</i> ”	ID(s) de registro relevante en “ <i>Notify Library</i> ”
Métodos de aplicación/implante	☐ Infusión ☐ Aplicación ☐ Cirugía ☐ Laparoscopia ☐ Inseminación ☐ Otro(s)
Métodos específicos de aplicación/implante	
Habilidades especiales o formación requerida para la aplicación/implante del T&C	☐ Sí ☐ No
Detalles de las habilidades y formación requerida	Si es así, especifique: ____ Plan de formación implementado: ☐ Sí ☐ No
Instrucciones de aplicación, concentración(es) y dosis del T&C (según corresponda)	
Aplicación previa/implante inmediato procedimientos de preparación	

Plan de seguimiento clínico (CFUpP)	
Proporcione una copia del CFUpP	
	Valor numérico
Duración del seguimiento clínico y justificación del mismo	Valor numérico (duración del seguimiento de cada receptor en días, meses o años)

Procedimientos de seguimiento planificados	Descripción de, p. ej., pruebas, muestras, imágenes; incluida la descripción de la metodología para la recopilación de datos clínicos
Evaluación planificada de consistencia de datos y/o análisis de datos, incluidos datos biométricos y estadísticas	
Parámetros de seguridad específicos definidos para el seguimiento y la recopilación de datos	☐ Sí ☐ No
Parámetros de seguridad	
Parámetros de eficacia específicos definidos para el seguimiento y la recopilación de datos	☐ Sí ☐ No
Parámetros de eficacia	
Resultados del seguimiento clínico y conclusiones	

Plan de Investigación Clínica (CIP)	
Proporcione una copia del CIP	
Objetivos y finalidad de la investigación clínica	
Número de solicitudes/receptores de T&C que se planea incluir en la investigación clínica; métodos estadísticos y justificación utilizados para determinar el número de solicitudes/receptores necesarios	Valor numérico
Investigación multicéntrica	☐ Sí ☐ No
Listado de centros y países implicados en la investigación clínica	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Tratamiento de control (Recomendado particularmente cuando el nivel de riesgo es alto)	Tratamiento de control usado: ☐ Sí ☐ No
Detalles del tratamiento de control (incluida la aleatorización, si corresponde); Justificación de no usar el tratamiento de control, si aplicable	
Procedimientos de captación y protocolo de consentimiento informado de los receptores	Anexo opcional (formulario de consentimiento informado)

Visitas y procedimientos de seguimiento planificados	Descripción de la secuencia y detalles de todos los procedimientos de investigación, incluidas pruebas, muestras, imágenes, etc.
Duración de la participación del destinatario	Valor numérico (duración de la participación de cada destinatario en días, meses o años)
Parámetros de seguridad específicos definidos para la investigación clínica	☐ Sí ☐ No
Parámetros de seguridad	
Parámetros de eficacia específicos definidos para la investigación clínica	☐ Sí ☐ No
Parámetros de eficacia	
Criterios de valoración de la investigación clínica	
Métodos para la recopilación de datos	P.ej. revisión de expedientes médicos, registros, formularios de informe de investigación, medidas de resultado informadas por el paciente (por ejemplo, cuestionarios, diarios), muestras, imágenes; Por favor especifique
Protocolos estadísticos, manejo de datos, mantenimiento de registros y metodología para el análisis de datos	
Criterios de discontinuación/terminación específicos	☐ Sí ☐ No
Criterios específicos de discontinuación/terminación	
Se seguirán las buenas prácticas del entorno clínico para T&C (adaptado de los principios de BPC) al realizar la investigación clínica.	☐ Sí ☐ No
Decisiones/Opiniones del Comité de Ética Independiente (IEC)	Adjunto
Se ha adquirido o ya existe un seguro de paciente para esta investigación clínica	☐ Sí ☐ No Adjunto opcional (prueba de seguro)
Apéndices, p.ej., acuerdo entre ET y las clínicas/instituciones • CV de los investigadores principales	Adjunto(s)
Fecha prevista para el informe final de la investigación clínica	DD/MM/AAAA
Resultados y conclusiones de la investigación clínica	Adjunto

FACILITANDO LA AUTORIZACIÓN DEL



LISTADOS DE VERIFICACIÓN PARA LAS AUTORIDADES COMPETENTES

GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS PARA LA AUTORIZACIÓN DE PROCESOS DE
PREPARACIÓN EN ESTABLECIMIENTOS DE TEJIDOS Y CÉLULAS

Plantilla para la evaluación de DPP

Módulo 1: Información del solicitante		
Sección de información del solicitante completada adecuadamente	☐ Sí ☐ No	Fecha: DD/MM/AAAA
Si la información del solicitante se completó correctamente, continúe con el Módulo 2 Innovación T&C		
Si la información del solicitante no se ha completado correctamente, comuníquese con el solicitante y vuelva a enviar la información solicitada.		
Información general reenviada completada adecuadamente	☐ Sí ☐ N/A	Fecha: DD/MM/AAAA

Módulo 2: Innovación T&C:		
Descripción del T&C a la que se refiere este proceso de preparación		
☐ Tejidos ☐ Células	Componente activo:	
	Características de preparación:	
¿Se ha indicado claramente el T&C al que se aplica la innovación?	☐ Sí ☐ No	
Si la información del T&C no se ha indicado correctamente, comuníquese con el solicitante y se vuelve a enviar la información de la solicitud.		
¿La información reenviada indica claramente el T&C al que se aplica la innovación?	☐ Sí ☐ N/A	
Información del T&C enviada:		
¿El T&C requiere la clasificación de un grupo de expertos?	☐ Sí ☐ No	
Si es así, registre los detalles del resultado de la clasificación del grupo de expertos participante: <i>Comentarios de los evaluadores:</i>		
Si la clasificación indica que se considera que este T&C está sujeto a otra legislación, informe al solicitante y cese la revisión del PPA.		
¿Este T&C respalda una nueva entrada en el Compendio europeo de productos de tejidos y células/EDQM "Guía para la preparación, el uso y la garantía de calidad de los componentes sanguíneos"?	☐ Sí ☐ No	
En caso afirmativo, confirme el contacto con el Compendio/EDQM cuando se complete la evaluación	<i>Registre la fecha de contacto</i>	

Evaluación de la innovación proporcionada por el solicitante:			
	Sí	No	N/A
A. ¿Su establecimiento ha preparado y enviado previamente este tipo de T&C para uso clínico?			
	Sí	No	N/A
B. ¿El material de partida utilizado para preparar este T&C se obtendrá de la misma población de donantes que su establecimiento utilizó anteriormente para este tipo de T&C?			
	Sí	No	N/A
C. ¿Se obtendrá/recopilará el material de partida para este T&C mediante un procedimiento utilizado anteriormente por su establecimiento para este tipo de T&C?			
	Sí	No	N/A
D. ¿Se preparará este T&C mediante un procedimiento (procesamiento/preparación, descontaminación y conservación) utilizado anteriormente en su establecimiento para este tipo de T&C?			
	Sí	No	N/A
E. ¿Se empaquetará y almacenará este BC utilizando un protocolo y materiales utilizados previamente en su establecimiento para este tipo de T&C?			
	Sí	No	N/A
F. ¿Se aplicará/infundirá clínicamente este tipo de T&C proporcionado por su establecimiento utilizando un método de aplicación/infusión utilizado anteriormente?			
	Sí	No	N/A
¿Ha proporcionado su establecimiento este tipo de T&C para una misma indicación clínica o aplicado/infundido en un mismo sitio anatómico? Use las preguntas anteriores para resaltar las áreas en las que los procedimientos pueden cambiar como resultado de la innovación:Comentarios de los evaluadores:			
¿Son correctas las actividades seleccionadas por el solicitante a las que se refiere la innovación? ☐ Sí ☐ No 1. Selección del donante 2. Donación/Colecta/Extracción 3. Pruebas 4. Procesamiento 5. Almacenamiento 6. Transporte y envío 7. Distribución/emisión 8. Exportación/Importación 9. Nuevo método de aplicación/infusión 10. Nuevo sitio anatómico 11. Nueva indicación clínica			

Descripción proporcionada por el solicitante de la innovación o nueva solicitud (incluida la descripción de la actividad antes de que se introduzca la innovación:	
1. Selección del donante	
Tipo de donación	T&C
	☐ Autólogo ☐ Alogénico ☐ Donante vivo ☐ Donación cadáver ☐ Donación después de muerte cerebral (DBD) ☐ Donación después de muerte circulatoria (DCD)
Comentarios de los evaluadores:	
Criterios de selección de donantes	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
¿Cumplen los criterios de selección de donantes los EUT&CD?	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Copia del cuestionario de historial médico y de salud proporcionado	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
¿La donación es voluntaria y no remunerada?	Comentarios de los evaluadores:
Formulario de consentimiento informado	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

2. Donación/Recogida/Extracción	
	Comentarios de los evaluadores:
Resumen del proceso de donación/colecta/extracción, incluidos los equipos/materiales que entran en contacto con el T&C	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Información sobre si la donación /recogida/centro de extracción/organización ya ha sido autorizada para la donación/colecta/extracción del T&C	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
¿Se requieren nuevas instalaciones para la donación/recogida/extracción?	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Condiciones de almacenamiento del T&C en la instalación de colecta/extracción y condiciones de transporte posteriores al ET	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Se proporcionan acuerdos escritos con cualquier personal, equipo clínico u organización de extracción de terceros involucrados en la realización de la extracción, así como aquellos que recopilan información crítica utilizada en la selección de donantes.	Provisto: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Material utilizado para promover la donación del T&C	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
3. Pruebas	
	Comentarios de los evaluadores:
Resumen de todas las pruebas de donantes/donación (p. ej., pruebas de enfermedades infecciosas, hemograma ABO)	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Se proporcionan detalles sobre el laboratorio que realiza las pruebas y los kits de prueba utilizados	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

Se proporciona una copia del acuerdo de terceros con el laboratorio, y la copia de la autorización/acreditación del laboratorio	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Se proporciona un resumen del procedimiento de transporte para llevar las muestras al laboratorio de análisis	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Pruebas: con marcado CE o internas	Comentarios de los evaluadores:
¿Se realizan todas las pruebas requeridas por los EUTCD?	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

4. Procesamiento	
	Comentarios de los evaluadores:
Se proporciona un resumen del proceso de preparación incluyendo los realizados por terceros, (puntos de control-muestreo)	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Se proporciona un informe/clasificación/certificación de las condiciones ambientales bajo las cuales se llevará a cabo el proceso, incluidos los pasos tomados para minimizar la contaminación cruzada	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Se enumeran los parámetros probados (CPP), métodos utilizados y criterios de aceptación (CQA, KPI)	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Detalles de cualquier procesamiento que se subcontrate, incluidos los detalles de los pasos que se subcontratan y el nombre y los datos de contacto de terceros	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Se proporciona un resumen de las pruebas microbiológicas / pruebas de control de calidad	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Se proporcionan los detalles del equipo o materiales utilizados para procesar el T&C	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

5. Almacenamiento	
	Comentarios de los evaluadores:
Resumen del proceso de almacenamiento / condiciones / vida útil	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Detalles sobre el equipo / material utilizado para almacenar el T&C	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Copia del embalaje primario y secundario	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
6. Transporte y envío	
	Comentarios de los evaluadores:
Resumen de las condiciones de transporte	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Equipo/material utilizado en el transporte de los T&C descritos	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Copia del etiquetado del T&C provisto	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
7. Distribución	
	Comentarios de los evaluadores:
Resumen de los criterios de liberación	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Justificación de los criterios de liberación	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

8. Exportación/Importación	
	Comentarios de los evaluadores:
Resumen de los requisitos de exportación	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Resumen de los requisitos de importación	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
¿La innovación de importación cumple con los EUTCD?	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
9. Nuevo método de aplicación/infusión	
	Comentarios de los evaluadores:
Resumen del nuevo método de aplicación/infusión	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Detalles del nuevo equipo utilizado proporcionado (si corresponde)	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
10. Indicación clínica	
	Comentarios de los evaluadores:
Descripción de la indicación clínica	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
11. Sitio anatómico	
	Comentarios de los evaluadores:
Descripción del sitio anatómico	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

Módulo 3: Evaluación de riesgos		
Categoría de riesgo asignada por el solicitante	☐ Alto ☐ Moderado ☐ Bajo ☐ Insignificante	
¿Se ha proporcionado una copia de la plantilla de evaluación de riesgos completada de EuroGTP II?	☐ Sí ☐ No	
Si no, solicite una copia de la evaluación de riesgos antes de continuar		
¿La AC está de acuerdo con la categoría de riesgo asignada por el solicitante?	☐ Sí ☐ No	
Comentarios de los evaluadores relacionados con la categoría final de riesgo si no está de acuerdo con el solicitante: 		
En caso afirmativo, continúe con la evaluación, en caso negativo, pida al solicitante que vuelva a presentar la solicitud con una evaluación de riesgos adecuada revisada y la información y documentación asociada.		
EuroGTP II	Por el ET	Recibido
Insignificante ☐	Información de la solicitud Innovación del T&C Evaluación de riesgos Calidad* Informe SARE Información clínica – Información clínica mínima	☐ Sí ☐ No ☐ Sí ☐ No ☐ Sí ☐ No ☐ Sí ☐ No ☐ Sí ☐ No ☐ Sí ☐ No
Bajo ☐	Información de la solicitud Innovación del T&C Evaluación de riesgos Calidad* Informe SARE Información clínica – Información clínica mínima – Plan de seguimiento clínico	☐ Sí ☐ No ☐ Sí ☐ No ☐ Sí ☐ No ☐ Sí ☐ No ☐ Sí ☐ No ☐ Sí ☐ No ☐ Sí ☐ No ☐ Sí ☐ No

Moderado ☐	Información de la solicitud	☐ Sí	☐ No
	Innovación del T&C	☐ Sí	☐ No
	Evaluación de riesgos	☐ Sí	☐ No
	Calidad*	☐ Sí	☐ No
	Informe SARE	☐ Sí	☐ No
	Estudios preclínicos	☐ Sí	☐ No
	Información clínica	☐ Sí	☐ No
	– Información clínica mínima	☐ Sí	☐ No
	– Plan de seguimiento clínico	☐ Sí	☐ No
	– Plan de investigación clínica	☐ Sí	☐ No

Alto ☐	Información de la solicitud	☐ Sí	☐ No
	Innovación del T&C	☐ Sí	☐ No
	Evaluación de riesgos	☐ Sí	☐ No
	Calidad*	☐ Sí	☐ No
	Informe SARE	☐ Sí	☐ No
	Estudios preclínicos	☐ Sí	☐ No
	Información clínica	☐ Sí	☐ No
	– Información clínica mínima	☐ Sí	☐ No
	– Plan de seguimiento clínico	☐ Sí	☐ No
	– Plan de investigación clínica	☐ Sí	☐ No
	– Comparación con la terapia estándar	☐ Sí	☐ No

*relevante para los procedimientos que serán modificados

¿Se ha proporcionado el nombre, la cualificación y la institución/establecimiento/organización de las personas que contribuyen a la evaluación de riesgos?

☐ Sí ☐ No

Módulo 4: Sistema de gestión de calidad	
1. Selección del donante	
	Comentarios de los evaluadores:
POE para los criterios de selección de donantes y procedimiento con los criterios de selección de donantes	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
2. Donante/recogida/extracción	
POE para la colecta/extracción	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Proceso de validación del procedimiento de colecta/extracción	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Validación del procedimiento de esterilización donde el material/equipo utilizado para la recogida/extracción no es de un solo uso	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
3. Pruebas	
POE para prueba de donantes/donación	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
POE para el transporte de las muestras al laboratorio	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Validación del kit de pruebas	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
4. Procesamiento	
Diagrama de flujo de proceso	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
¿Señala el diagrama los pasos críticos?	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

Informes de validación, validación de procesos, estabilidad y evaluación	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
POE para el procedimiento de procesamiento	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
POE que detalla las actividades para minimizar la contaminación cruzada	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
POE para evaluar la seguridad microbiológica del T&C	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Información de validación de esterilización o reducción de patógenos	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Validación del procesamiento	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Informe de evaluación/auditoría de terceros	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
5. Almacenamiento	
POE para el proceso de almacenamiento / condiciones / vida útil	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Informe de evaluación/estabilidad	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
6. Transporte y envío	
POE para el transporte y envío	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
POE para etiquetado del T&C	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

Validación del procedimiento de transporte	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Informe de estabilidad	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
7. Distribución/Emisión	
POE para los criterios de liberación	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Validación de los nuevos criterios de liberación	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
8. Exportación/Importación	
POE para la exportación	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
POE para la importación	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
9. Nuevo método de aplicación/infusión	
POE para el nuevo método de aplicación/infusión	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Informe de validación si se requiere un nuevo equipo para un nuevo método de aplicación/infusión	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
10. Nueva indicación clínica	
POE para nueva indicación clínica	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
11. Nuevo sitio anatómico	
POE para el nuevo sitio anatómico	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

Módulo 5: Estudios preclínicos	
Estudios In- vitro realizados	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Informe de estudio(s) completo(s)	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Revisión de literatura/bibliografía para estudios In-vitro	Protocolo de búsqueda de literatura aceptable: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores: Informe de búsqueda de literatura aceptable: ☐ Sí ☐ No Bibliografía relevante: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Estudios in-vivo realizados	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Informe de estudio(s) completo(s)	☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Revisión de literatura/bibliografía para estudios In-vivo	Protocolo de búsqueda de literatura aceptable: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores: Informe de búsqueda de literatura aceptable: ☐ Sí ☐ No Bibliografía relevante: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

Módulo 6: Información clínica

Informe clínico mínimo	
	Comentarios de los evaluadores:
Caracterización del T&C	Comentarios de los evaluadores:
Beneficios clínicos principales de la innovación si corresponde	Existe una justificación clínica para la innovación: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Terapias alternativas o del T&C, si las hay	Comentarios de los evaluadores:
Indicaciones clínicas	Comentarios de los evaluadores:
Innovación en la indicación clínica/grupo destinatario	Comentarios de los evaluadores:
Justificación científica detrás de la propuesta de una nueva indicación clínica; e información sobre la indicación clínica anterior	La justificación científica es aceptable: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Información adicional – Indicaciones clínicas	Comentarios de los evaluadores:
Contraindicaciones potenciales	Comentarios de los evaluadores:
Nivel de riesgo	La evaluación de riesgos se ha realizado correctamente, tiene en cuenta todos los aspectos relevantes y es aceptable: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Fecha de evaluación de riesgo	Cuándo se realizó la evaluación de riesgos – Fecha (formato:DD/MM/AAAA)

Bibliografía	Protocolo de búsqueda de literatura aceptable: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores: Informe de búsqueda de literatura aceptable: ☐ Sí ☐ No Bibliografía: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Otros datos adicionales	Datos adicionales aceptables: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Referencias en “Notify Library”	Comentarios de los evaluadores:
Métodos de aplicación/implante	Comentarios de los evaluadores:
Métodos específicos de aplicación/implante	Comentarios de los evaluadores:
Habilidades especiales o formación requerida para la aplicación/administración del T&C	Comentarios de los evaluadores:
Detalles de las habilidades y la formación requerida	Pla de formación y/u otras acciones implementadas: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Instrucciones de aplicación, concentración y dosificación del T&C (según corresponda)	Comentarios de los evaluadores:
Procedimientos inmediatos de preparación previa a la aplicación/implantación	Comentarios de los evaluadores:

Plan de seguimiento clínico (CFUpP)	
Plan de seguimiento clínico adjunto	Comentarios de los evaluadores:
Número de solicitudes/receptores de T&C que se planea incluir en el seguimiento clínico; métodos estadísticos y fundamentos utilizados para determinar el número de solicitudes/receptores necesarios	Número de solicitudes/destinatarios para seguimiento justificadas y aceptables: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Duración del seguimiento clínico y justificación del mismo	La duración del seguimiento clínico está justificada y es aceptable: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Procedimientos de seguimiento planificados	El seguimiento/visitas de los receptores es suficiente: ☐ Sí ☐ No Objetivos relevantes y suficientes monitoreados: ☐ Sí ☐ No Se define el procedimiento de recogida, almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas (si corresponde) y es aceptable: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Evaluación planificada de consistencia de datos y/o análisis de datos, incluidos datos biométricos y estadísticas	El plan para la evaluación de la consistencia de los datos y/o el análisis de los datos es suficiente y es aceptable: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Parámetros de seguridad específicos definidos para el seguimiento y la recogida de datos	Comentarios de los evaluadores:
Parámetros de seguridad	Se hará un seguimiento de los aspectos de seguridad pertinentes y adecuados y se recopilarán datos: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Parámetros específicos de eficacia definidos para el seguimiento y la recopilación de datos	Comentarios de los evaluadores:
Parámetros de eficacia	Se realizará un seguimiento de los aspectos de eficacia pertinentes y adecuados y se recopilarán datos: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

Resultados del seguimiento clínico y conclusiones	Los resultados del seguimiento clínico y las conclusiones están justificados y son aceptables: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
--	--

Plan de Investigación Clínica (CIP)	
Copia del CIP adjunto	Comentarios de los evaluadores:
Objetivos y propósito de la investigación clínica	Se justifican y aceptan los objetivos y finalidad de la investigación clínica: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Número de solicitudes/receptores de T&C que se planea incluir en la investigación clínica; métodos estadísticos y justificación utilizados para determinar el número de solicitudes/receptores necesarios	Número de solicitudes/receptores para seguimiento justificado y aceptable: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Investigación multicéntrica	Comentarios de los evaluadores:
Lista de centros y países implicados en la investigación clínica	Comentarios de los evaluadores:
Criterios de inclusión	Los criterios de inclusión están definidos y son aceptables: ☐ Sí ☐ No
Criterios de exclusión	Los criterios de exclusión están definidos y son aceptables: ☐ Sí ☐ No
Tratamiento de control (Recomendado particularmente cuando el nivel de riesgo es alto)	Comentarios de los evaluadores:
Detalles del tratamiento de control (incluida la asignación al azar, si corresponde); Razones para no usar el tratamiento de control, si corresponde	Se justifica y acepta el uso de tratamiento de control o no el uso de tratamiento de control: ☐ Sí ☐ No Procedimiento de aleatorización aceptable: ☐ Sí ☐ No
Procedimientos de captación y protocolo de consentimiento informado de los receptores	Procedimiento de captación aceptable: ☐ Sí ☐ No Información sobre la investigación clínica proporcionada a los receptores: ☐ Sí ☐ No Procedimiento de consentimiento informado aceptable: ☐ Sí ☐ No
Visitas y procedimientos de seguimiento planificados	La frecuencia de seguimiento/visitas de los receptores es suficiente: ☐ Sí ☐ No Los objetivos relevantes son monitoreados: ☐ Sí ☐ No

	El procedimiento de recogida, almacenamiento y uso futuro de las muestras biológicas (si corresponde) está definido y es aceptable: ☐ Sí ☐ No
Duración de la participación del receptor	Se justifica y acepta la duración de la participación del receptor: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Parámetros de seguridad específicos definidos para la investigación clínica	Comentarios de los evaluadores:
Parámetros de seguridad	Se realizará un seguimiento de los aspectos de seguridad pertinentes y se recopilarán datos: ☐ Sí ☐ No
Parámetros de eficacia específicos definidos para la investigación clínica	Comentarios de los evaluadores:
Parámetros de eficacia	Se realizará un seguimiento de los aspectos de eficacia relevantes y se recopilarán datos: ☐ Sí ☐ No
Criterios de valoración de la investigación clínica	Los criterios están justificados y son aceptables: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Métodos de recopilación de datos	Recogida de datos adecuadamente descrita y aceptable: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Protocolos estadísticos, manejo de datos, mantenimiento de registros y metodología para el análisis de datos	Plan de análisis de datos aceptable: ☐ Sí ☐ No Almacenamiento de datos adecuadamente descrito y aceptable: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Criterios de discontinuación/terminación especificados	Comentarios de los evaluadores:
Criterios específicos de discontinuación/terminación	Criterios de discontinuación/ terminación aceptables: ☐ Sí ☐ No
Se seguirán las buenas prácticas del entorno clínico para el T&C [adaptado de los principios de BPC] al realizar la investigación clínica	Comentarios de los evaluadores:
Decisiones/Opiniones del Comité de Ética Independiente (IEC)	Existe una decisión/dictamen favorable: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

Se ha adquirido o ya existe un seguro de paciente para esta investigación clínica	Existe un seguro adecuado: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Apéndices, p. ej. acuerdo entre ET y médicos/instituciones • CV de los investigadores principales	Anexos adecuados y aceptables: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:
Fecha prevista para el informe final de la investigación clínica	Comentarios de los evaluadores:
Resultados y conclusiones de la investigación clínica	Los resultados y conclusiones de la investigación clínica están justificados y son aceptables: ☐ Sí ☐ No Comentarios de los evaluadores:

Resultado de la revisión y evaluación:		
Inspección realizada:		Si Sí: ☐ Presencial ☐ Remoto/virtual ☐ Escritorio Fecha de inspección:
<i>Resultado de la inspección:</i>		
Decisión de autorización:		
Resumen de la revisión de la solicitud según el nivel de riesgo asignado		
Resultado del análisis de riesgos realizado por el solicitante	Resultado de la revisión	Autorización a conceder
☐ Riesgo insignificante	☐ Conjunto completo de datos ☐ Beneficio de riesgo cuantificado y aceptable ☐ Datos insuficientes – beneficio de riesgo no evaluable o no justifica el riesgo	☐ Autorización completa ☐ Rechazado
<i>Comentarios de los evaluadores:</i>		

Resumen de la revisión de la solicitud:

Resultado del análisis de riesgos realizado por el solicitante	Resultado de la revisión	Autorización a conceder
☐ Riesgo bajo	☐ El beneficio de riesgo estimado y el beneficio esperado justifican el riesgo esperado ☐ Datos insuficientes – beneficio de riesgo no evaluable o no justifica el riesgo	☐ Autorización condicional ☐ Rechazado
☐ Riesgo moderado ☐ Riesgo alto	☐ El beneficio de riesgo estimado y el beneficio esperado justifican el riesgo esperado ☐ Datos insuficientes – beneficio de riesgo no evaluable o no justifica el riesgo	☐ Autorización condicional ☐ Rechazado
Comentarios de los evaluadores: Si se otorga la autorización condicional, registre los detalles del número de pacientes, casos, centros donde se puede usar el T&C u otras limitaciones		
Si se concede una autorización condicional, es necesario presentar más información para evaluar si se puede conceder una autorización completa. Los resultados y conclusiones relacionados con el CFUpP deberán ser aportados en el caso de solicitudes de bajo riesgo, y los resultados y conclusiones relacionados con el CFUpP y se deben proporcionar CIP en el caso de aplicaciones de riesgo moderado y alto.		
Tiempo estimado para los resultados y conclusiones de CFUpP:		
Comentarios de los evaluadores:		

Tiempo estimado para los resultados y conclusiones CIP:		
Comentarios de los evaluadores:		
Riesgo	Resultado de la revisión	Autorización a conceder
☐ Riesgo bajo	☐ El beneficio de riesgo estimado y el beneficio esperado justifican el riesgo esperado ☐ Seguridad y eficacia demostradas tras la presentación de CFUpP ☐ Datos insuficientes – beneficio de riesgo no evaluable o no justifica el riesgo	☐ Autorización condicional ☐ Autorización completa ☐ Rechazado ☐ Retirada

☐ Riesgo moderado ☐ Riesgo alto	☐ El beneficio de riesgo estimado y el beneficio esperado justifican el riesgo esperado ☐ Seguridad y eficacia demostradas tras la presentación de CFUpP y CIP ☐ Datos insuficientes – beneficio de riesgo no evaluable o no justifica el riesgo	☐ Autorización condicional ☐ Autorización completa ☐ Rechazado ☐ Retirada
--	---	--

Inspectores/Asesores que realizaron la revisión:	
Nombre:	Función:

© Acción conjunta GAPP 2022

Este documento forma parte de la acción conjunta «785269/GAPP», que ha recibido financiación del Programa de Salud de la Unión Europea (2014-2020). El contenido de este documento representa únicamente las opiniones del autor y es de su exclusiva responsabilidad; no puede considerarse que refleje las opiniones de la Comisión Europea y/o de la Agencia Ejecutiva Europea en los ámbitos de la Salud y Digital (HaDEA) ni de ningún otro organismo de la Unión Europea. La Comisión Europea y la Agencia no aceptan ninguna responsabilidad por el uso que pueda hacerse de la información que contiene.

Traducido al español en 2025