



Cambios más relevantes de los capítulos 1 y 7. Actualización sobre los capítulos y anexos en periodo de consulta pública

Manuel Ibarra Lorente,
Departamento de Inspección
y Control de Medicamentos

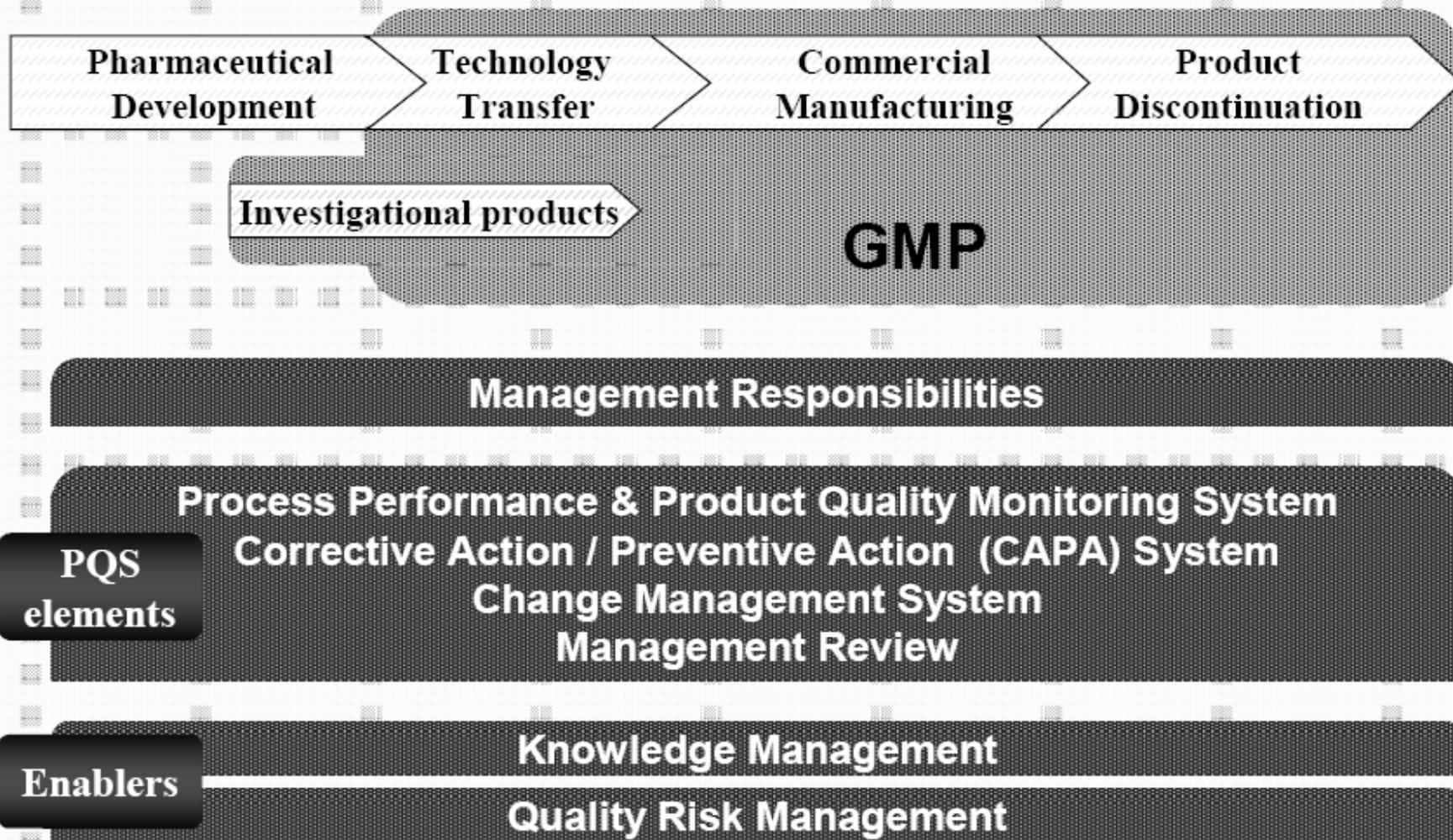
Contenido

- Antecedentes, ICH Q10
- Cambios principales en capítulo 1
- Cambios principales en capítulo 7
- Capítulos y anexos en consulta pública.

Antecedentes: ICH Q10

- Parte III de la Guía NCF → opcional.
- Nuevos conceptos, nuevas expectativas y refuerzo de conceptos ya contenidos en las NCF:
 - Seguimiento de la calidad del producto.
 - Medidas correctivas y preventivas y control de cambios- ICH Q9.
 - **Concepto de ciclo de vida del producto.**
 - **Gestión del conocimiento** → Toma de decisiones (ICH Q8-Q9).
 - **Orientación a la mejora continua.**
 - Responsabilidades directivas- revisión por la dirección.
 - Supervisión de actividades subcontratadas/externalizadas.
- Modificación de Parte I → obligado cumplimiento.

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System



Pharmaceutical Development

Technology Transfer

Commercial Manufacturing

Product Discontinuation

Investigational products

GMP

Management Responsibilities

Process Performance & Product Quality Monitoring System
Corrective Action / Preventive Action (CAPA) System
Change Management System
Management Review

PQS elements

Enablers

Knowledge Management

Quality Risk Management

Capítulo 1

- *Gestión de Calidad*: últimas modificaciones:
 - Oct 2005, revisión de calidad del producto.
 - Jul 2008, gestión de riesgos de calidad.
- *Sistema de calidad farmacéutico*:
 - ICHQ10 → Necesaria revisión para incorporar conceptos y terminología.
 - Conocimiento de la cadena de suministro.
 - Traducciones disponibles en web de la AEMPS:

<http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/home.htm>

Capítulo 1: Sistema de calidad farmacéutico (1.4)

- Concepto de **ciclo de vida** del producto:
 - NCF desde medicamentos en investigación hasta cese de fabricación.
 - Nexo con fase de desarrollo (opc.) → innovación y mejora continua.
- **Mejora continua** del sistema, **consistencia** en cumplimiento de atributos de calidad.
- Selección de proveedores, verificación en cada entrega de la **cadena de suministro**.
- **Conocimiento** del proceso y del producto.

Capítulo 1: Sistema de calidad farmacéutico (1.4)

- Mantenimiento del **estado de control**:
 - Sistemas de monitorización y control del proceso y calidad del producto.
- **Investigaciones** de “causas raíz” apropiadas:
 - Principios QRM.
 - Pruebas de conclusiones alcanzadas
 - Errores humanos: búsqueda de fallos sistemáticos o del proceso.
 - Propuesta de acciones correctivas y preventivas (**CAPAs**) y monitorización de su eficacia.

Capítulo 1: Responsabilidad de la dirección (1.5-1.7)

- La responsabilidad última de la implementación de un sistema de calidad eficaz recae en la **alta dirección**.
 - Definición de funciones, comunicación.
 - Liderazgo, compromiso a todos los niveles y participación activa.
- **Revisión periódica** del funcionamiento del sistema,
 - Identificación de oportunidades de mejora continua (productos, procesos, sistema).
- Descripción en un **manual de calidad** o documento equivalente.

Capítulo 1: NCF (1.8), PQR (1.10)

- NCF (1.8):
 - Registro e investigación de desviaciones con el objetivo de determinar la causa raíz y la correspondiente CAPA.
- PQR (1.10, 1.11):
 - Revisión de la trazabilidad de la cadena de suministro de los principios activos.

Capítulo 7

*Fabricación y
análisis por contrato*



*Actividades (sub)
contratadas*

- *Outsourcing*, subcontratación:
 - Actividad más frecuente.
 - Diversificación: cualificación de sistemas críticos, suministros de materiales para producción, auditorías a proveedores.
 - Criticidad de ciertas operaciones.
 - Control fuera de ámbito NCF-Sistema de calidad
→ **ICH Q10.**

Capítulo 7: Novedades

- Supervisión y control por el **sistema de calidad** del contratante de las actividades contratadas.
 - Responsabilidad última del contratante.
- **Evaluación previa** (legalidad, adecuación competencia)...
- ...Y monitorización y **revisión periódica** del rendimiento:
 - Revisión y evaluación de registros, resultados...de las actividades subcontratadas.
- Transmisión del conocimiento (a terceros sub-contratados).
- Contrato: responsabilidades y **comunicación**.

Modificaciones de las NCF en consulta pública

- NCF → Proceso de elaboración de borradores en grupos de expertos de la EMA:
 - *Concept paper*, ponente, sucesivos borradores y revisiones, consultas sectoriales.
- Publicación de la versión para consulta pública en la Web de la Comisión Europea:
 - News and updates on pharmaceuticals
(http://ec.europa.eu/health/documents/new_en.htm)

Modificaciones de las NCF en consulta pública

- Capítulo 3, Instalaciones y equipos:
 - Punto 3.3, sobre prevención de la contaminación cruzada.
 - Capítulo 5, Producción:
 - Puntos 17-20: prevención de la contaminación cruzada.
 - Puntos 26-28: cualificación de proveedores.
 - Capítulo 6, Control de calidad:
 - Capítulo 8, Reclamaciones, defectos de calidad y retirada de productos.
-
- Directrices sobre el análisis de riesgo formalizado para determinar las NCF apropiadas a los excipientes para medicamentos de uso humano (**30/04/2013**).

Comentarios hasta **18/07/2013**

Capítulo 3, sección 6

- Cambio en las directrices sobre la prevención de contaminación cruzada en instalaciones compartidas, junto con Cap. 5 y una Guía de evaluación toxicológica.
- **Gestión de riesgos** para su evaluación y control.
- **Instalaciones dedicadas**, en los siguientes casos:
 - No hay medidas eficaces de control del riesgo.
 - No existen datos que sustenten un valor umbral mínimo (p.e. sustancias sensibilizantes).
 - Los valores umbral toxicológicos < LOD
- Casos particulares en Anexos 2, 3, 4 y 5.

Capítulo 5: secciones 17-20

- Normalmente dedicadas a medicamentos.
 - Biocidas.
- Posibles fuentes de contaminación cruzada y su control.
 - Diseño, procesos, equipos, procedimientos de limpieza y descontaminación.
- Uso de **herramientas toxicológicas** (→ valores límite).
- Proceso de **gestión de riesgos** → Necesidad y grado de dedicación en equipos o instalaciones a un producto o familia de productos.
- Listado de medidas técnicas y organizativas para prevenir la contaminación cruzada.

Capítulo 5: secciones 26-28

- Importancia del control y supervisión de proveedores, parte del sistema de calidad farmacéutico, proporcional a los riesgos.
- Acuerdos de calidad con el proveedor.
- **Trazabilidad** de la cadena de suministro de cada API (y del material de partida del API).
- Auditorías a proveedores NCF / BPDs (Med. uso humano).
- Verificaciones en la recepción.

Capítulo 6

- Revisión octubre 2005 (estabilidad en curso).
- Investigaciones de resultados fuera de especificaciones , resultados anómalos y **fuera de tendencias.**
- **Transferencia de métodos de análisis:**
 - Verificación de la correcta validación y cumplimiento con la autorización de comercialización.
 - Procedimiento escrito de transferencia: formación, ensayos en paralelo.

Capítulo 8: Reclamaciones, defectos de calidad y retiradas de producto

- Procedimiento mucho más detallado:
- Principios de **gestión de riesgo** a las investigaciones de defectos de calidad , a su evaluación y al proceso de toma de decisiones (p.e. retiradas de producto).
- Sección de **investigación** de causas de defectos/reclamaciones y puesta en práctica de **CAPAs**.

Capítulo 8: Reclamaciones, defectos de calidad y retiradas de producto

- **Expectativas** de autoridades sanitarias en relación con la información sobre defectos de calidad.
 - Información sobre cualquier defecto que pueda dar lugar a una retirada o a una **restricción del suministro**.
 - Información sobre lotes ya consumidos/caducados.
 - Comunicación y coordinación con autoridades en la adopción de medidas para controlar riesgo.
 - Consideración de medidas individualizadas por mercados.

Comentarios finales

- **Objetivo final** → asegurar que los pacientes reciben medicamentos que cumplen atributos de calidad críticos de manera constante, predecible.
- Identificación de **áreas de mejora**/mejora continua por parte de los reguladores:
 - Solidez y alcance adecuados en los sistemas de calidad farmacéuticos.
 - Investigaciones de “causas raíz” y CAPAs.
 - Mayor seguridad/calidad en principios activos y excipientes en el escenario de suministro actual.
 - Gestión del riesgo en el uso compartido de instalaciones.
 - Fiabilidad en transferencia de métodos analíticos.
 - Decisiones sobre defectos de calidad y comunicación con autoridades.



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



JORNADA INFORMATIVA SOBRE NOVEDADES EN LA FABRICACIÓN Y
DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS
3 DE ABRIL DE 2013

Muchas gracias.

