

Sistemul Calității în Domeniul Farmaceutic (ICH Q10)

Ghidul tripartit armonizat al Conferinței Internaționale de Armonizare (ICH)

Cuprins

1. Sistemul calității în domeniul farmaceutic	2
1.1. Introducere	2
1.2. Domeniu de aplicare	2
1.3. Relația ICH Q10 cu cerințele BPF regionale, standardele ISO și ICH Q7	3
1.4. Relația ICH Q10 cu modalitățile de reglementare	3
1.5. Obiectivele ICH Q10	3
1.6. Facilitatori: managementul cunoașterii și managementul riscului în domeniul calității	4
1.7. Considerații privind proiectarea și conținutul	5
1.8. Manualul Calității	5
2. Responsabilitatea conducerii	6
2.1. Angajamentul conducerii	6
2.2. Politica de calitate	6
2.3. Planificarea calității	7
2.4. Gestionarea resurselor	7
2.5. Comunicarea internă	7
2.6. Analiza realizată de conducere	7
2.7. Managementul activităților contractate și a materialelor achiziționate	7
2.8. Managementul schimbării dreptului de proprietate asupra produsului	8
3. Îmbunătățirea continuă a performanței procesului și calității produsului	8
3.1. Obiectivele etapelor ciclului de viață	8
3.2. Elementele sistemului calității în domeniul farmaceutic	9
4. Continua îmbunătățire a sistemului calității în domeniul farmaceutic	13
4.1. Analiza realizată de conducere asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic	13
4.2. Monitorizarea factorilor interni și externi cu impact asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic	14
4.3. Rezultatele analizei și monitorizării realizate de conducere	14
5. Glosar	14
Anexa 1	18
Anexa 2	19

1. Sistemul calității în domeniul farmaceutic

1.1. Introducere

Acest document stabilește un nou ghid tripartit ICH, care prezintă un model de sistem eficient de management al calității în industria farmaceutică, așa numitul Sistem al Calității în Domeniul Farmaceutic. Pe parcursul acestui ghid, termenul „sistem al calității în domeniul farmaceutic” se referă la modelul prezentat în ICH Q10.

ICH Q10 descrie un model cuprinzător de sistem eficace al calității în domeniul farmaceutic, care se bazează pe conceptele Organizației Internaționale de Standardizare (ISO) privind calitatea, include reglementările privind Buna Practică de Fabricație (BPF) aplicabile și completează ICH Q8 „Dezvoltarea Farmaceutică” și ICH Q9 „Managementul riscului în domeniul calității”. ICH Q10 este un model de sistem al calității în domeniul farmaceutic, care poate fi implementat în cursul diferitelor etape ale ciclului de viață a produsului. Cea mai mare parte a conținutului documentului ICH Q10 aplicabil locurilor de fabricație este specificată în mod curent în cerințele BPF aplicabile la nivel regional. ICH Q10 nu este destinat să creeze noi așteptări față de cerințele de reglementare actuale și, în consecință, conținutul ICH Q10 suplimentar cerințelor regionale BPF curente este opțional.

ICH Q10 demonstrează sprijinirea de către industrie și autoritățile de reglementare a unui sistem eficace al calității în domeniul farmaceutic, în vederea sporirii calității și disponibilității globale a produselor medicinale în interesul sănătății publice. Implementarea ICH Q10 pe parcursul ciclului de viață a produsului trebuie să ușureze inovarea și continua optimizare și să consolideze legătura dintre dezvoltarea farmaceutică și activitățile de fabricație.

1.2. Domeniu de aplicare

Acest ghid se aplică sistemelor care sprijină dezvoltarea și fabricația substanțelor farmaceutice (cu alte cuvinte, a substanțelor farmaceutice active) și produselor medicinale, inclusiv a produselor de biotehnologie și biologice, pe întregul parcurs al ciclului de viață a produsului.

Elementele documentului ICH Q10 trebuie aplicate într-un manieră adecvată și proporțională fiecărei etape în parte din ciclul de viață a unui produs, recunoscând diferențele dintre acestea și diferitele obiective ale fiecărei etape (a se vedea Secțiunea 3).

În scopul acestui ghid, ciclul de viață a produsului include următoarele activități tehnice referitoare la produsele noi și cele existente:

- Dezvoltarea farmaceutică;
 - Dezvoltarea substanței active;
 - Dezvoltarea produsului medicinal finit (inclusiv recipientul/sistemul de închidere);
 - Fabricația produselor medicinale pentru investigație clinică;
 - Dezvoltarea sistemului de livrare (unde este relevant);
 - Dezvoltarea procesului de fabricație și extinderea;
 - Dezvoltarea metodei analitice.
- Transferul tehnologic

- Transferuri ale unui produs nou de la etapa de dezvoltare până la fabricație;
- Transferuri în cadrul sau între locuri de fabricație și testare pentru produsele puse pe piață.
- Fabricația comercială
 - Achiziția de materiale și controlul acestora;
 - Prevederi privind facilitățile, utilitățile și echipamentele;
 - Producție (inclusiv ambalare și etichetare);
 - Controlul calității și asigurarea calității;
 - Eliberare;
 - Depozitare;
 - Distribuție (inclusiv activități de distribuție angro).
- Întreruperea producției
 - Păstrarea documentelor;
 - Păstrarea probelor;
 - Evaluarea continuă a produsului și raportarea.

1.3. Relația ICH Q10 cu cerințele BPF regionale, standardele ISO și ICH Q7

Documentul ICH Q10 se bazează pe cerințele BPF de la nivel regional, ghidul ICH Q7 „Buna practică de fabricație pentru substanțe farmaceutice active” și ghidurile ISO privind sistemul de management al calității. Pentru atingerea obiectivelor descrise mai jos, ghidul ICH Q10 dezvoltă BPF prin descrierea unor elemente specifice ale sistemului calității și responsabilități ale conducerii. ICH Q10 furnizează un model armonizat de sistem al calității în domeniul farmaceutic pe parcursul ciclului de viață a produsului, destinat utilizării împreună cu cerințele BPF de la nivel regional.

Cerințele BPF de la nivel regional nu se adresează explicit tuturor etapelor din ciclul de viață a produsului (de ex. Dezvoltarea). Elementele sistemului calității și responsabilitățile conducerii descrise în acest ghid sunt menite să încurajeze utilizarea abordărilor științifice și bazate pe risc pentru fiecare etapă din ciclul de viață a produsului, promovând în acest fel continuă optimizare pe parcursul întregului ciclu de viață a produsului.

1.4. Relația ICH Q10 cu modalitățile de reglementare

Modalitățile de reglementare referitoare la un anumit produs sau unitate de fabricație trebuie să fie proporționale cu nivelul de înțelegere a produsului și procesului, cu rezultatele managementului riscului în domeniul calității și cu eficacitatea sistemului calității în domeniul farmaceutic. Atunci când este implementat, eficacitatea sistemului calității în domeniul farmaceutic poate fi în mod normal evaluată în cadrul unei inspecții de reglementare la locul de fabricație. În Anexa 1 se prezintă eventualele oportunități de îmbunătățire a modalităților de reglementare bazate pe cunoștințele științifice și pe risc. Procesele de reglementare se stabilesc la nivel de regiune.

1.5. Obiectivele ICH Q10

Implementarea modelului Q10 trebuie să conducă la realizarea a trei obiective principale, care completează sau îmbunătățesc cerințele BPF de la nivel regional.

1.5.1. Realizarea produsului

În vederea stabilirii, implementării și menținerii unui sistem care să permit livrarea de produse cu caracteristici de calitate adecvate cerințelor de îngrijire a pacienților, necesităților profesioniștilor în domeniul sănătății, ale autorității de reglementare (inclusiv conformitatea cu dosarul aprobat) și ale altor clienți interni și externi.

1.5.2. Stabilirea și ținerea sub control

În vederea dezvoltării și utilizării unor sisteme eficiente de monitorizare și control ale performanței procesului și calității produsului, asigurând astfel caracterul în permanență adecvat și capacitatea proceselor. Managementul riscului în domeniul calității poate fi util pentru identificarea sistemelor de monitorizare și control.

1.5.3. Împănirea optimizării permanente

În vederea identificării și implementării unor acțiuni adecvate de optimizare a calității produsului, proceselor, reducerea variabilității, inovarea și îmbunătățirea sistemului calității în domeniul farmaceutic, crescând în acest fel capacitatea de îndeplinire constantă a cerințelor. Managementul riscului în domeniul calității poate fi util pentru identificarea și stabilirea priorității zonelor de îmbunătățire continuă.

1.6. Facilitatori: managementul cunoașterii și managementul riscului în domeniul calității

Utilizarea unui management al cunoașterii și a unui management al riscului în domeniul calității va permite unei companii să implementeze ICH Q10 în mod eficient și cu succes. Acești facilitatori vor ușura atingerea obiectivelor descrise în Secțiunea 1.5 de mai sus, punând la dispoziție mijloacele necesare unor decizii referitoare la calitatea produsului, care să se bazeze pe cunoștințele științifice și pe risc.

1.6.1. Managementul cunoașterii

Cunoașterea produsului și procesului trebuie gestionată de la etapa de dezvoltare, în cursul vieții comerciale a produsului și până la, inclusiv, oprirea produsului. De exemplu, activitățile de dezvoltare care folosesc metode științifice asigură cunoașterea produsului și înțelegerea procesului. Managementul cunoașterii constituie o metoda sistematică de achiziționare, analiza, depozitare și diseminare a informațiilor referitoare la produse, procese de fabricație și componente. Printre sursele de cunoaștere se pot enumera, fără a se limita însă la acestea, cunoștințele anterioare (din domeniul public sau documentate intern); studiile de dezvoltare farmaceutică; activitățile de transfer tehnologic; studiile de validare de proces efectuate pe parcursul ciclului de viață a produsului; experiența de fabricație; inovarea; optimizarea continuă; și activitățile privitoare la managementul schimbării.

1.6.2. Managementul riscului în domeniul calității

Managementul riscului în domeniul calității constituie parte integrantă a unui sistem eficient al calității în domeniul farmaceutic. Acesta poate furniza o modalitate proactivă de identificare, evaluare științifică și control al riscurilor posibile privitoare la calitate. Acesta ușurează îmbunătățirea continuă a performanței procesului și calității produsului pe parcursul ciclului sau de viață. Documentul ICH Q9 furnizează principii și

exemple de instrumente de gestionare a riscului în domeniul calității, care pot fi aplicate diferitelor aspecte ale calității farmaceutice.

1.7. Considerații privind proiectarea și conținutul

- (a) Proiectarea, organizarea și documentarea unui sistem al calității în domeniul farmaceutic trebuie să fie bine structurate și clare, astfel încât să ușureze realizarea unei înțelegeri comune și aplicarea consecventă.
- (b) Elementele ICH Q10 trebuie aplicate în manieră adecvată și proporționată fiecărei etape a ciclului de viață a produsului, recunoscând diferitele obiective și cunoștințe disponibile pentru fiecare etapă.
- (c) La dezvoltarea unui nou sistem al calității în domeniul farmaceutic sau la modificarea unui existent, trebuie să se aibă în vedere mărimea și complexitatea activităților companiei. Proiectul sistemului calității în domeniul farmaceutic trebuie să includă principii adecvate de management al riscului. În timp ce unele aspecte ale sistemului calității în domeniul farmaceutic pot fi specifice la nivel de companie, iar altele la nivel de loc de fabricație, eficacitatea sistemului calității în domeniul farmaceutic se demonstrează în mod normal la nivelul locului de fabricație.
- (d) Sistemul calității în domeniul farmaceutic trebuie să includă procese, resurse și responsabilități corespunzătoare care să asigure calitatea activităților contractate în exterior și a materialelor achiziționate, conform prezentării din Secțiunea 2.7.
- (e) Așa cum se prezintă în Secțiunea 2, în cadrul sistemului calității în domeniul farmaceutic trebuie identificate responsabilitățile care revin conducerii.
- (f) conform prezentării din Secțiunea 3, sistemul calității în domeniul farmaceutic trebuie să cuprindă următoarele elemente: monitorizarea performanței procesului și a calității produsului, acțiuni corective și preventive, managementul schimbărilor și analiza efectuată de conducere.
- (g) În vederea monitorizării eficacității proceselor în cadrul sistemului calității în domeniul farmaceutic, trebuie identificați și utilizați indicatori de performanță, așa cum sunt descriși aceștia în Secțiunea 4.

1.8. Manualul calității

Trebuie stabilit un manual al calității sau o modalitate echivalentă de documentare, care să conțină descrierea sistemului calității în domeniul farmaceutic. Descrierea respectivă trebuie să includă:

- (a) Politica de calitate (a se vedea Secțiunea 2);
- (b) Domeniul de aplicare a sistemului calității în domeniul farmaceutic;
- (c) Identificarea proceselor sistemului calității în domeniul farmaceutic, precum și succesiunea, legăturile și interdependențele acestora. Hărțile de proces și diagramele de flux pot constitui instrumente utile de facilitare a descrierii în manieră vizuală a proceselor sistemului calității în domeniul farmaceutic;
- (d) Responsabilitățile conducerii în cadrul sistemului calității în domeniul farmaceutic (a se vedea Secțiunea 2).

2. Responsabilitatea conducerii

Conducerea este esențială pentru stabilirea și menținerea angajării întregii companii cu privire la calitate precum și pentru performanța sistemului calității în domeniul farmaceutic.

2.1. Angajamentul conducerii

(a) Conducerii de la cel mai înalt nivel îi revine responsabilitatea finală de asigurare a punerii în practică a unui sistem eficient al calității în domeniul farmaceutic, în vederea atingerii obiectivelor și definirii, comunicării și implementării la nivel de companie a rolurilor, responsabilităților și autorităților.

(b) Conducerea trebuie:

- (1) să participe la proiectarea, implementarea, monitorizarea și menținerea unui sistem eficace al calității în domeniul farmaceutic;
- (2) să dea dovadă de sprijin puternic și vizibil pentru sistemul calității în domeniul farmaceutic și să asigure implementarea acestuia în cadrul organizațiilor respective;
- (3) să asigure o comunicare promptă și eficace, precum și existența unui proces de extindere, care să asigure transmiterea problemelor de calitate către nivelul corespunzător de management;
- (4) să definească rolurile, responsabilitățile, autoritățile și relațiile interne individuale și colective ale tuturor unităților organizaționale legate de sistemul calității în domeniul farmaceutic. Să asigure comunicarea acestor interacțiuni către toate nivelele organizației și înțelese de acestea. Reglementările de la nivel regional impun existența unei unități/structuri independente de calitate, cu autoritate pentru îndeplinirea anumitor responsabilități ale sistemului calității în domeniul farmaceutic;
- (5) să efectueze analize ale conducerii cu privire la performanța procesului, calitatea produsului precum și la sistemul calității în domeniul farmaceutic;
- (6) să sprijine îmbunătățirea continuă;
- (7) să angajeze resurse adecvate.

2.2. Politica de calitate

(a) Managementul de la cel mai înalt nivel trebuie să stabilească o politică de calitate, care să descrie intențiile generale și direcția companiei în ceea ce privește calitatea.

(b) Politica de calitate trebuie să includă intenția de conformitate cu cerințele de reglementare aplicabile și să faciliteze optimizarea continuă a sistemului calității în domeniul farmaceutic.

(c) Politica de calitate trebuie comunicată personalului și înțeleasă de acesta la toate nivelele companiei.

(d) Politica de calitate trebuie analizată periodic pentru verificarea eficacității sale continue.

2.3. Planificarea calității

- (a) Managementul la cel mai înalt nivel trebuie să asigure obiectivele calității necesare în vederea definirii și comunicării politicii de calitate.
- (b) Obiectivele calității trebuie sprijinite de toate nivelele relevante ale companiei.
- (c) Obiectivele calității trebuie să se alinieze strategiilor companiei și să fie consecvente cu politica de calitate.
- (d) Managementul trebuie să furnizeze resursele și instruirea necesare în vederea realizării obiectivelor calității.
- (e) Conform prezentării din secțiunea 4.1 a acestui document, trebuie stabiliți indicatorii de performanță care să măsoare progresul comparativ cu obiectivele calității și care să fie monitorizați, comunicați regulat și utilizați corespunzător.

2.4. Gestionarea resurselor

- (a) Managementul trebuie să stabilească și să furnizeze resurse (umane, financiare, materiale, facilități și echipamente) adecvate în vederea implementării și menținerii unui sistem al calității în domeniul farmaceutic și a îmbunătățirii sale continue.
- (b) Managementul trebuie să asigure aplicarea adecvată a resurselor la un anumit produs, proces sau loc de fabricație.

2.5. Comunicarea internă

- (a) Managementul trebuie să asigure stabilirea și implementarea în cadrul organizației a unor procese adecvate de comunicare.
- (b) Procesele de comunicare trebuie să asigure fluxul adecvat de informații între toate nivelele companiei.
- (c) Procesele de comunicare trebuie să asigure optimizarea adecvată și la timp a calității anumitor produse și a unor aspecte ale sistemului calității în domeniul farmaceutic.

2.6. Analiza realizată de conducere

- (a) În vederea asigurării continuității caracterului corespunzător și a eficacității sistemului calității în domeniul farmaceutic, managementul de la cel mai înalt nivel trebuie să răspundă de administrarea acestuia prin intermediul analizei realizate de conducere.
- (b) Așa cum se descrie în Secțiunile 3 și 4, managementul trebuie să evalueze concluziile analizelor periodice ale performanței procesului, calității produsului și a sistemului calității în domeniul farmaceutic.

2.7. Managementul activităților contractate și a materialelor achiziționate

Sistemul calității în domeniul farmaceutic, inclusiv responsabilitățile managementului descrise în această secțiune, se aplică și controlului și verificării oricăror activități contractate și calității materialelor achiziționate. Compania farmaceutică deține responsabilitatea finală în ceea ce privește asigurarea unor procese care să asigure controlul activităților contractate și al calității materialelor achiziționate. Aceste

procese trebuie să încorporeze gestionarea riscului în domeniul calității și constau din:

- a) Evaluarea, anterior contractării operațiilor sau a selectării furnizorilor de materiale, a caracterului corespunzător și a competenței celeilalte părți de a efectua activitatea respectivă sau de a furniza materialul în cadrul unui lanț de distribuție definit (de ex. audituri, evaluări ale materialelor, calificare);
- b) Definirea responsabilităților și a proceselor de comunicare privind activitățile referitoare la calitate ale părților implicate. În cazul activităților contractate, acestea trebuie incluse într-un acord scris între furnizorul și beneficiarul de contract;
- c) Monitorizarea și analiza performanței beneficiarului de contract sau a calității materialelor de la furnizor, precum și identificarea și implementarea oricăror îmbunătățiri necesare;
- d) Monitorizarea ingredientelor și materialelor intrate pentru a se asigura proveniența acestora de la surse aprobate, prin intermediul lanțului de distribuție aprobat.

2.8. Managementul schimbării dreptului de proprietate asupra produsului

În situația schimbării dreptului de proprietate asupra produsului (de ex., prin intermediul achizițiilor), managementul trebuie să țină seama de complexitatea acestuia și să se asigure că:

- (a) Există responsabilități permanente stabilite la nivelul fiecărei companii;
- (b) Informația necesară este transferată.

3. Îmbunătățirea continuă a performanței procesului și calității produsului

Această secțiune prezintă obiectivele etapelor ciclului de viață și cele patru elemente specifice ale sistemului calității în domeniul farmaceutic, care dezvoltă cerințele regionale în vederea atingerii obiectivelor ICH Q10, așa cum se descrie în secțiunea 1.5. Acesta nu reia toate cerințele BPF de la nivel regional.

3.1 Obiectivele etapelor ciclului de viață

În cele ce urmează, se prezintă obiectivele fiecărei etape a ciclului de viață a produsului:

3.1.1. Dezvoltarea farmaceutică

Scopul activităților de dezvoltare farmaceutică îl constituie proiectarea unui produs și a procesului său de fabricație, în vederea realizării constant a performanțelor dorite și a satisfacerii cerințelor pacienților, profesioniștilor în domeniul sănătății, ale autorităților de reglementare și clienților interni. Metodele de dezvoltare farmaceutică sunt descrise în ICH Q8. Deși sunt în afara domeniului acestui ghid, rezultatele studiilor exploratorii și de dezvoltare clinică constituie elemente de intrare pentru dezvoltarea farmaceutică.

3.1.2. Transferul tehnologic

Scopul activităților de transfer tehnologic este acela de transferare a cunoștințelor referitoare la produs și proces între dezvoltare și fabricație și în cadrul aceluiași loc sau între diferite locuri de fabricație pentru realizarea produsului. Aceste cunoștințe formează baza procesului de fabricație, a strategiei de control, metodei de validare a procesului și îmbunătățirii continue.

3.1.3. Fabricația comercială

Printre obiectivele activităților de fabricație se pot enumera realizarea produsului, stabilirea și menținerea unei stări de control și înlesnirea optimizării permanente. Sistemul calității în domeniul farmaceutic trebuie să asigure atingerea în mod constant a standardelor de calitate a produsului, performanța adecvată a procesului, caracterul corespunzător al setului de controale, identificarea și evaluarea oportunităților de îmbunătățire, precum și extinderea continuă a cunoștințelor.

3.1.4. Oprirea produsului

Obiectivul activităților de oprire a produsului îl constituie gestionarea eficace a etapelor finale ale ciclului de viață a produsului. În vederea opririi produsului, trebuie utilizată o metoda pre-definită de gestionare a unor activități, precum păstrarea documentelor și probelor, evaluarea continuă a produsului (de ex. soluționarea reclamațiilor și studiile de stabilitate) și raportarea în acord cu cerințele de reglementare.

3.2. Elementele sistemului calității în domeniul farmaceutic

Elementele descrise mai jos pot constitui cerințe parțiale ale reglementărilor BPF de la nivel regional. Totuși, modelul Q10 își propune optimizarea acestor elemente în vederea promovării perspectivei ciclului de viață în ceea ce privește calitatea produsului. Aceste elemente sunt:

- Sistem de monitorizare a performanței procesului și calității produsului;
- Sistem de acțiuni corective și preventive (ACAP);
- Sistem de management al schimbării;
- Analiza de către conducere a performanței procesului și calității produsului.

Aceste elemente trebuie aplicate în mod corespunzător și proporțional cu fiecare dintre etapele ciclului de viață a produsului, recunoscând diferențele dintre etape, precum și obiectivele diferite ale fiecărei etape. Pe întreg parcursul ciclului de viață a produsului, companiile sunt încurajate să evalueze oportunitățile inovatoare de abordare în vederea îmbunătățirii calității produsului.

Fiecare element este urmat de un tabel de exemple de aplicare a elementelor la etapele ciclului de viață a produsului.

3.2.1. Sistemul de monitorizare a performanței procesului și calității produsului

Pentru asigurarea menținerii unei stări de control, companiile farmaceutice trebuie să planifice și să execute un sistem de monitorizare a performanței și calității produselor. Un sistem eficace de monitorizare asigură permanenta capacitate a proceselor și controalelor de a produce un produs de calitate dorită și de a identifica

domeniile de îmbunătățire continuă. Sistemul de monitorizare a performanței procesului și calității produsului trebuie:

(a) Să folosească managementul riscului în domeniul calității în vederea stabilirii strategiei de control, ceea ce poate include parametri și atribute referitoare la substanța activă, materialele și componentele produsului medicinal, unitățile și condițiile de operare a echipamentelor, controale în proces, specificațiile produsului finit și metodele asociate și frecvența de monitorizare și control. Strategia de control trebuie să ușureze reacția la timp și acțiunile corective și preventive adecvate;

(b) Să furnizeze instrumentele de măsurare și analiză a parametrilor și atributelor identificate în strategia de control (de ex. managementul datelor și instrumente statistice);

(c) Să analizeze parametrii și atributele identificate în strategia de control în vederea verificării operării permanente în stare de control;

(d) Să identifice sursele de variabilitate care afectează performanța procesului și calitatea produsului pentru eventuala îmbunătățire continuă a activităților de reducere a variabilității controlului;

(e) Să includă un răspuns referitor la calitatea produsului din surse, atât interne, cât și externe, de ex. reclamații, respingerea produsului, neconformități, retrageri, deviații, audituri, inspecții ale autorităților și observațiile acestora;

(f) Să furnizeze cunoștințe care să determine o înțelegere superioară a procesului, îmbogățirea spațiului de proiectare (unde există) și să permită metode inovatoare referitoare la validarea de proces.

Tabel I: Aplicarea sistemului de monitorizare a performanței procesului și calității produsului pe parcursul ciclului de viață a produsului

Dezvoltare farmaceutică	Transfer tehnologic	Fabricație comercială	Oprirea produsului
Pentru stabilirea unei strategii de control pentru fabricație, se pot utiliza generarea de cunoștințe privitoare la proces și produs și monitorizarea procesului și produsului în cursul dezvoltării.	Monitorizarea în timpul activităților de extindere poate furniza o indicație preliminară a performanței procesului și integrării sale cu succes în fabricație. Cunoștințele obținute în timpul activităților de transfer și extindere pot fi utile în dezvoltarea ulterioară a strategiei de control.	În vederea asigurării performanței într-o stare de control și a identificării unor domenii de optimizare, trebuie aplicat un sistem bine definit de monitorizare a performanței procesului și calității produsului.	După încetarea fabricației, activitățile de monitorizare precum studiile de stabilitate trebuie să continue până la finalizarea studiilor. Luarea de măsuri adecvate cu privire la produsele puse pe piață trebuie să continue conform reglementărilor de la nivel regional.

3.2.2. Sistemul acțiunilor corective și acțiunilor preventive (ACAP)

Compania farmaceutică trebuie să dispună de un sistem de implementare a unor acțiuni corective și preventive rezultate din investigarea reclamațiilor, respingerea produselor, neconformități, retrageri, deviații, audituri, inspecții ale autorităților de

reglementare și deficiențe, precum și din tendințele reieșite din monitorizarea performanței procesului și calității produsului. Trebuie utilizată o metodă structurată a procesului de investigare, al cărei obiectiv să fie identificarea cauzei. Conform ICH Q9, nivelul de efort, de caracter oficial și documentare a investigației trebuie să fie proporțional cu nivelul de risc. Metodologia ACAP trebuie să conducă la îmbunătățirea produsului și înțelegerea procesului.

Tabel II: Aplicarea sistemului de acțiuni corective și acțiuni preventive pe parcursul ciclului de viață a produsului

Dezvoltare farmaceutică	Transfer tehnologic	Fabricație comercială	Orpirea produsului
Se explorează variabilitatea produsului și procesului. În situația înglobării acțiunilor corective și acțiunilor preventive în procesul reiterat de proiectare și de dezvoltare este utilă metodologia ACAP.	ACAP poate fi utilizat ca sistem eficace de răspuns, înaintare de informații și îmbunătățire continuă.	Trebuie utilizat ACAP, eficacitatea acțiunilor trebuind evaluată.	ACAP trebuie să continue după încetarea produsului. Trebuie avut în vedere impactul asupra produsului rămas pe piață precum și alte produse care pot fi influențate.

3.2.3. Sistemul de management al schimbării

Inovarea, îmbunătățirea continuă, rezultatele monitorizării performanței procesului și calității produsului și ACAP conduc la schimbări. În vederea evaluării, aprobării și implementării acestor schimbări, o companie trebuie să dispună de un sistem eficace de management al schimbărilor. În situația în care cerințele de la nivel regional impun schimbări la dosarul depus, există în general o deosebire în ceea ce privește caracterul oficial al procesului de management al schimbării înainte de momentul primei solicitări la autoritatea de reglementare și după solicitarea respectivă.

Sistemul de management al schimbării asigură aplicarea promptă și eficace a optimizării permanente. Acesta trebuie să ofere un grad ridicat de asigurare a lipsei oricăror consecințe nedorite ale schimbării.

Sistemul de management al schimbării trebuie să includă următoarele, în funcție de etapa din ciclul de viață:

(a) Pentru evaluarea schimbării propuse, trebuie utilizat managementul riscului în domeniul calității. Nivelul de efort și caracter oficial al evaluării trebuie să fie proporțional cu nivelul de risc;

(b) Schimbarea propusă trebuie evaluată în raport cu dosarul de autorizare pentru punere pe piață, inclusiv spațiul de proiectare, unde există, și/sau înțelegerea produsului actual și a procesului. Trebuie să existe o evaluare care să stabilească necesitatea schimbării dosarului de reglementare depus conform cerințelor de la nivel

regional. Așa cum se precizează în ICH Q8, activitatea din cadrul spațiului de proiectare nu este considerate o schimbare (din punct de vedere al autorității de reglementare). Totuși, din punctul de vedere al sistemului farmaceutic, toate schimbările trebuie evaluate de către sistemul companiei privitor la managementul schimbării;

(c) Schimbările propuse trebuie evaluate de echipe de experți, care să contribuie cu expertiză relevantă și cunoștințe din domeniile relevante (de ex. Dezvoltare Farmaceutică, Fabricație, Calitate, Afaceri de Reglementare și Medical), pentru asigurarea caracterului justificat al schimbării din punct de vedere tehnic. Pentru schimbarea propusă, trebuie stabilite criteriile prospective de evaluare;

(d) După implementare, trebuie efectuată o evaluare a schimbării, prin care să se confirme că obiectivele schimbării au fost atinse și că nu există un impact dăunător asupra calității produsului.

Tabel III: Aplicarea sistemului de control al schimbărilor pe parcursul ciclului de viață a produsului

Dezvoltare farmaceutică	Transfer tehnologic	Fabricație comercială	Oprirea produsului
Schimbarea este o parte integrală a procesului de dezvoltare și trebuie documentată; aplicarea procesului de management al schimbărilor trebuie să fie consistentă cu stadiul de dezvoltare farmaceutică	Sistemul de management al schimbării trebuie să realizeze tratarea și documentarea schimbărilor făcute procesului în timpul activităților de transfer tehnologic.	Un sistem oficial de management al riscului trebuie să existe pentru fabricația comercială. Supravegherea efectuată de Unitatea de Calitate trebuie să confere siguranța unei abordări științifice și bazate pe risc.	Orice schimbări după oprirea produsului trebuie să urmărească un sistem de control al schimbărilor adecvat.

3.2.4. Analiza realizată de conducere a performanței procesului și calității produsului

Analiza realizată de conducere trebuie să asigure gestionarea performanței procesului și calității produsului pe parcursul întregului ciclu de viață. În funcție de mărimea și complexitatea companiei, analiza realizată de conducere poate constitui o serie de analize ale diverselor nivele de management și trebuie să includă o comunicare și un proces de extindere, prompte și eficiente, care să aducă la cunoștința managementului de la cel mai înalt, spre analiza, problemele de calitate care se impun.

(a) Sistemul de analiza realizată de conducere trebuie să includă:

- (1) Rezultatele inspecțiilor și constatările autorităților de reglementare, auditurilor și ale altor evaluări, și angajamentele față de autoritățile de reglementare;
- (2) Analize periodice ale calității, care pot cuprinde:
 - i. Indicatori ai satisfacției clientului, precum reclamațiile privind calitatea și retragerile;

- ii. Concluzii ale monitorizării performanței procesului și calității produsului;
 - iii. Eficacitatea schimbărilor procesului și produsului, inclusiv cele apărute în urma acțiunilor corective și acțiunilor preventive.
- (3) Orice acțiuni rezultate în urma analizelor anterioare realizate de conducere.
- (b) Sistemul de analiza realizată de conducere trebuie să identifice acțiuni adecvate, precum:
- (1) Optimizarea procesului de fabricație și produselor;
 - (2) Prevederi, instruire și/sau reajustare a resurselor;
 - (3) Identificarea și diseminarea cunoștințelor.

Tabel IV: Aplicarea analizei de către conducere asupra performanței procesului și calității produsului pe parcursul ciclului de viață a produsului

Dezvoltare farmaceutică	Transfer tehnologic	Fabricație comercială	Oprirea produsului
Pentru asigurarea caracterului adecvat al proiectării procesului, se pot aplica părți ale analizei realizate de conducere.	Pentru asigurarea posibilității de fabricare la scară comercială a produsului și procesului dezvoltate, trebuie aplicate părți ale analizei realizate de conducere.	Conform prezentării de mai sus, analiza realizată de conducere trebuie să fie un sistem structurat și să susțină îmbunătățirea continuă.	Analiza realizată de conducere trebuie să includă aspecte precum stabilitatea produsului și reclamațiile privind calitatea produselor.

4. Îmbunătățirea continuă a sistemului calității în domeniul farmaceutic

Această secțiune descrie activități necesare în vederea administrării și îmbunătățirii continue a sistemului calității în domeniul farmaceutic.

4.1. Analiza realizată de conducere asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic

Managementul trebuie să dispună de un proces oficial de analiză periodică a sistemului calității în domeniul farmaceutic. Aceasta analiză trebuie să privească:

- (a) Măsurarea realizării obiectivelor sistemului calității în domeniul farmaceutic;
- (b) Evaluarea indicatorilor de performanță utilizabili în vederea monitorizării eficacității proceselor în cadrul sistemului calității în domeniul farmaceutic, precum:
 - (1) Procese de gestionare a reclamațiilor, deviației, ACAP și schimbării;
 - (2) Răspuns cu privire la activitățile contractate;
 - (3) Procese de auto-evaluare, inclusiv evaluarea riscului, tendințe și audituri;

- (4) Evaluări externe, precum inspecții ale autorităților de reglementare și deficiențele constatate și audituri efectuate de clienți.

4.2. Monitorizarea factorilor interni și externi cu impact asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic

Printre factorii monitorizați de management se pot enumera:

- (a) Reglementări nou apărute, ghiduri și aspecte privind calitatea cu posibil impact asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic;
- (b) Inovări care pot îmbunătăți sistemul calității în domeniul farmaceutic;
- (c) Schimbări în ceea ce privește dreptul de proprietate asupra produsului.

4.3. Rezultate ale analizei și monitorizării efectuate de management

Rezultatul analizei realizate de management asupra sistemului calității în domeniul farmaceutic și al monitorizării factorilor interni și externi poate consta din:

- (a) Îmbunătățirea sistemului calității în domeniul farmaceutic și a proceselor aferente;
- (b) Alocarea și realocarea resurselor și/sau instruirea personalului;
- (c) Analiza politicii de calitate și a obiectivelor de calitate;
- (d) Documentarea și comunicarea promptă și eficientă a rezultatelor analizei realizate de conducere și a acțiunii acesteia, inclusiv înaintarea către managementul de la cel mai înalt nivel a problemelor care o impun.

5. Glosar

Atunci când există, ICH Q10 utilizează definițiile ICH și ISO. În scopul ICH Q10, acolo unde, într-o definiție ISO, apar termenii „cerință”, „cerințe” sau „necesar”, acestia nu reflectă în mod necesar o cerință de reglementare. Sursa definiției este indicată în paranteze, la finalul definiției. Acolo unde nu au existat definiții ICH sau ISO, s-a elaborat o definiție ICH Q10.

Capabilitatea procesului:

Capacitatea unui proces de realizare a unui produs care să respecte cerințele produsului respectiv. Conceptul de capabilitate a procesului poate fi definit și în termeni statistici. (ISO 9000:2005).

Managementul schimbării:

O abordare sistematică de propunere, evaluare, aprobare, implementare și revizuire a schimbărilor. (ICH Q10)

Îmbunătățire continuă:

Activitate recurentă în vederea creșterii capacității de îndeplinire a cerințelor. (ISO 9000:2005)

Strategie de control

Un set planificat de controale, derivate din înțelegerea curentă a procesului sau produsului, care asigură performanța procesului și calitatea produsului. Controalele pot consta din parametri și atribute referitoare la substanța activă și la materialele și

componentele produsului, la unitate și condițiile de funcționare a echipamentului, la controalele din cursul procesului, specificațiile produsului finit și metodele asociate și frecvența monitorizării și controlului. (ICH Q10)

Acțiune corectivă:

Acțiune care elimină cauza unei neconformități identificate sau altă situație nedorită. Notă: Acțiunea corectivă se întreprinde în vederea prevenirii repetării acestora, în timp ce acțiunea preventivă se întreprinde în scopul prevenirii apariției unei astfel de situații. (ISO 9000:2005)

Spațiul de proiectare:

Combinăția și interacțiunea multidimensională a variabilelor de intrare (de ex. atributele materialelor) și a parametrilor de proces cu capacitate demonstrată de asigurare a calității. (ICHQ8)

Facilitator:

Un instrument sau proces care asigură mijloacele de atingere a unui obiectiv. (ICH Q10)

Răspuns/Reacție în avans:

Răspuns: Modificarea controlului unui proces sau sistem de către rezultatele sau efectele acestuia

Reacție în avans: Modificarea sau controlul unui proces prin intermediul rezultatelor sau efectelor sale anticipate (Dicționarul Oxford al limbii engleze, Oxford University Press, 2003)

Răspunsul/Reacția în avans se poate aplica din punct de vedere tehnic la strategia de control în cursul procesului și din punct de vedere conceptual în managementul calității. (ICH Q10)

Inovare:

Introducerea de noi tehnologii și metodologii. (ICH Q10)

Managementul cunoașterii:

Abordare sistematică în vederea achiziționării, analizei, depozitării și diseminării informațiilor referitoare la produse, procese de fabricație și componente. (ICH Q10)

Activități contractate:

Activități efectuate de un beneficiar de contract conform unui contract scris cu un furnizor de contract. (ICH Q10)

Indicatori de performanță:

Valori măsurabile utilizate pentru cuantificarea obiectivelor de calitate în vederea reflectării performanței unei organizații, unui proces sau sistem, cunoscut sub denumirea de „matrice a performanțelor” în anumite regiuni. (ICH Q10)

Sistem al calității în domeniul farmaceutic (SCF):

Sistem de management care direcționează și controlează o companie farmaceutică în ceea ce privește calitatea (ICH Q10 bazat pe ISO 9000:2005)

Acțiune preventivă:

Acțiune care elimină cauza unei posibile neconformități sau situații nedorite. Notă: Acțiunea preventivă se întreprinde în vederea prevenirii apariției, în timp ce acțiunea corectivă se efectuează este efectuată pentru prevenirea repetării. (ISO 9000:2005)

Realizarea produsului:

Obținerea unui produs cu atribute de calitate adecvate pentru îndeplinirea cerințelor pacienților, ale profesioniștilor în domeniul sănătății și autorităților de reglementare (inclusiv conformitatea cu autorizația de punere pe piață) și cerințelor clienților interni. (ICH Q10)

Calitate:

Gradul în care un set de proprietăți inerente unui produs, sistem sau proces îndeplinesc cerințele. (ICH Q9)

Manualul calității:

Document care specifică sistemul de management al calității din cadrul unei organizații. (ISO 9000:2005)

Obiectivele calității:

O modalitate de traducere a politicii și strategiilor de calitate în activități măsurabile. (ICH Q10)

Planificarea calității:

Componentă a managementului de calitate, care se concentrează asupra stabilirii obiectivelor calității și specificării proceselor operaționale necesare și a resurselor legate de acestea în vederea îndeplinirii obiectivelor calității. (ISO 9000:2005)

Politica de calitate:

Intențiile și direcția generale ale unei organizații cu privire la calitate, conform formulării oficiale de către managementul de la cel mai înalt nivel. (ISO 9000:2005)

Managementul riscului în domeniul calității:

Un proces sistematic de evaluare, control, comunicare și analiză a riscurilor referitoare la calitatea unui produs medicinal pe parcursul ciclului său de viață. (ICH Q9)

Management de la cel mai înalt nivel:

Persoană aflată/Persoane aflate în poziție de conducere la cel mai înalt nivel a unei companii sau loc de fabricație, care dispune de autoritatea și responsabilitatea de

mobilizare a resurselor în cadrul companiei sau locului de fabricație (ICH Q10 parțial bazat pe ISO 9000:2005)

Stare de control:

O situație prin care un set de controale asigură în mod constant funcționarea continuă a procesului și calitatea produsului. (ICH Q10)

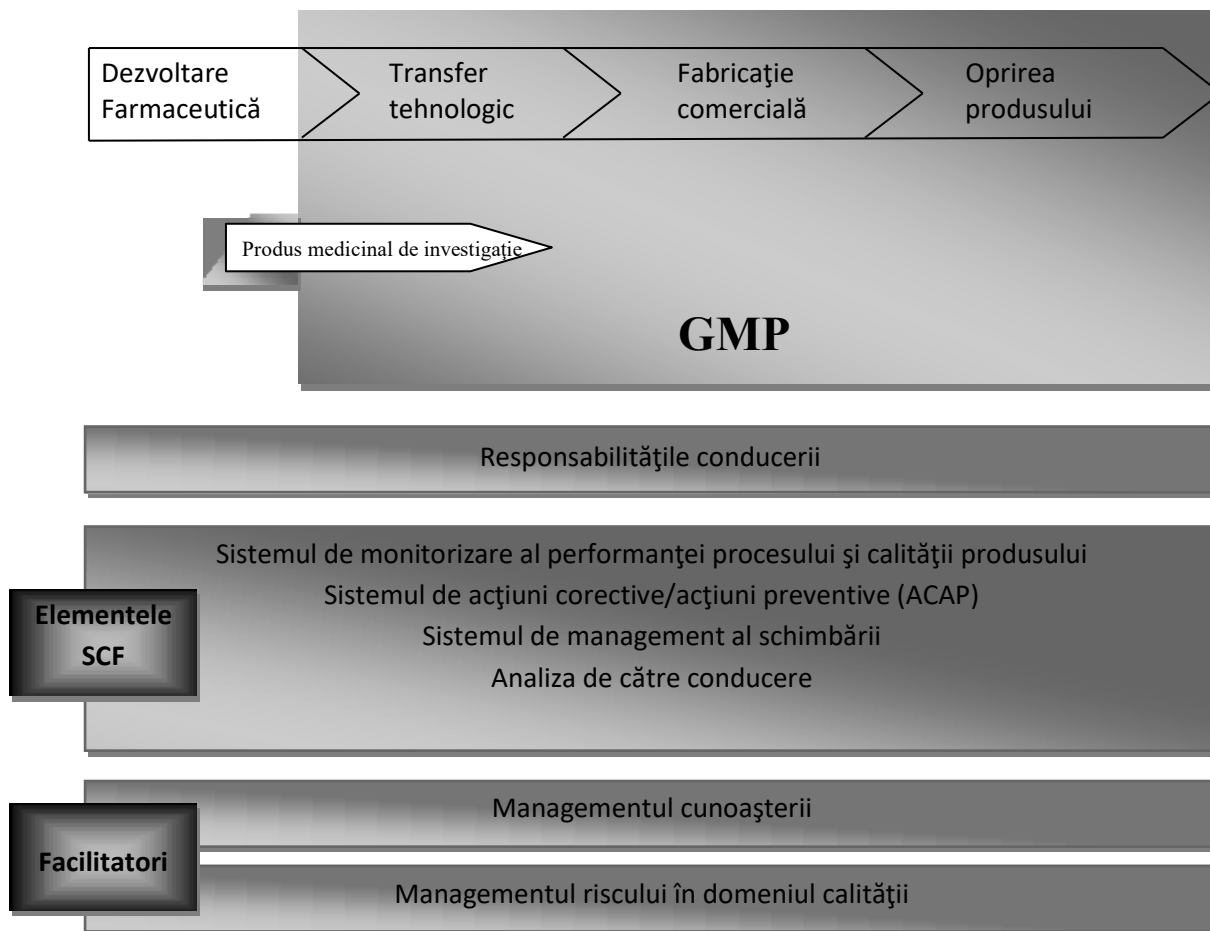
ANEXA 1

Posibile oportunități de extindere a perspectivelor de reglementare bazate pe cunoștințe științifice și risc*

Notă: Această anexă reflectă eventualele oportunități de extindere a perspectivelor de reglementare. Procesul actual de reglementare se stabilește la nivel regional

Scenariu	Posibilă oportunitate
1. Conform cu BPF	Conformitate – statu-quo
2. Demonstrarea unui sistem eficace de calitate în domeniul farmaceutic, inclusiv a utilizării eficace a principiilor de gestionare a riscului în domeniul calității (de ex. ICH Q9 și ICH Q10).	Oportunitate de: <ul style="list-style-type: none">• intensificare a utilizării metodei bazate pe risc pentru inspecțiile autorității de reglementare.
3. Demonstrarea înțelegerii produsului și procesului, inclusiv a utilizării eficace a principiilor managementului riscului în domeniul calității (de ex. ICH Q8 și ICH Q9)	Oportunitate de: <ul style="list-style-type: none">• facilitare a evaluării calității farmaceutice pe baze științifice;• adoptare a unor abordări inovatoare pentru validarea de proces;• stabilire a unor mecanisme de eliberare în timp real
4. Demonstrarea unui sistem eficace de calitate în domeniul farmaceutic și înțelegerea produsului și procesului, inclusiv a utilizării eficace a principiilor managementului riscului în domeniul calității (de ex. ICH Q8, ICH Q9 și ICH Q10).	Oportunitate de: <ul style="list-style-type: none">• intensificare a utilizării metodei bazate pe risc pentru inspecțiile autorității de reglementare;• facilitare a evaluării calității farmaceutice pe baze științifice;• optimizare a procesului post-autorizare de aprobare a schimbărilor pe baze științifice și de risc, în vederea maximizării beneficiilor ca urmare a inovării și îmbunătățirii continue;• adoptare a unor abordări inovatoare pentru validarea de proces;• stabilire a unor mecanisme de eliberare în timp real.

Diagrama modelului ICH Q10 a Sistemului Calității în Domeniul Farmaceutic



Această diagramă ilustrează caracteristicile majore ale modelului ICH Q10 pentru Sistemul calității în domeniul farmaceutic (SCF). SCF acoperă întreg ciclul de viață a produsului incluzând dezvoltarea farmaceutică, transferul tehnologic, fabricația comercială și oprirea produsului, așa cum este ilustrat în partea superioară a diagramei. SCF dezvoltă BPF de la nivel regional, așa cum se ilustrează în diagramă. De asemenea, diagrama ilustrează și faptul că BPF de la nivel regional se aplică fabricației de produse medicinale de investigație clinică.

Următoarea bară orizontală ilustrează importanța responsabilității managementului pentru toate etapele ciclului de viață a produsului, așa cum au fost explicate în Secțiunea 2. Următoarea bară orizontală listează elementele SCF care reprezintă principalii stâlpi ai modelului SCF. Aceste elemente trebuie aplicate adecvat și proporțional pentru fiecare etapă a ciclului de viață recunoscând oportunitățile de identificare a zonelor pentru îmbunătățire continuă.

Setul de jos de bare orizontale ilustrează facilitatorii: managementul cunoașterii și managementul riscului în domeniul calității, aplicabile pe parcursul etapelor ciclului de viață. Acești facilitatori sprijină scopurile SCF de a obține produsul stabilind și păstrând o stare de control și ușurând îmbunătățirea continuă.