

Compliment per part dels laboratoris farmacèutics dels nous requeriments establerts a l'article 64.2 de la Llei 29/2006, de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris

**Un exemple de l'aplicació de l'anàlisi de riscos en la planificació de les auditories a fabricants / proveïdors de principis actius farmacèutics¹
(març 2007)**

1. Introducció

La Directiva 2004/27/CE va incorporar a la Directiva 2001/83/CE diferents modificacions a la normativa comunitària sobre medicaments. Una d'aquestes modificacions ha consistit en afegir, a les obligacions dels titulars d'una autorització per fabricar medicaments d'ús humà establertes a l'article 46 d'aquella directiva, la d'utilitzar només principis actius farmacèutics que hagin estat fabricats d'acord amb les normes de correcta fabricació de principis actius farmacèutics (d'ara endavant, NCF-PAF), establertes per la Comissió Europea.

Aquesta modificació ha quedat recollida en la legislació de l'Estat espanyol a l'article 64.2 de la Llei 29/2006, de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris, on s'estableix que "El laboratori farmacèutic únicament podrà utilitzar com a matèries primeres, principis actius fabricats de conformitat amb les directius detallades en les normes de correcta fabricació de matèries primeres".

La finalitat d'aquest nou requeriment és protegir la salut pública dels ciutadans de la Unió Europea, garantint que els principis actius que conformen un medicament i li atorguen les seves propietats terapèutiques hagin estat fabricats i controlats, independentment del seu origen, d'acord amb uns elevats estàndards que assegurin la seva qualitat i conformitat amb les especificacions establertes.

¹ Document elaborat i aprovat per la Comissió Assessora sobre Garantia de Qualitat en la Fabricació Industrial de Medicaments, òrgan consultiu del Departament de Salut en matèria de garantia de qualitat en la fabricació industrial de medicaments, el qual està integrat per representants de la Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris del Departament de Salut, de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, del Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya, de Farmaïndústria, i de l'Asociació Espanyola de Farmacèutics de la Indústria – Secció Catalana.

Les normes de correcta fabricació de medicaments (NCF) de la Unió Europea deixen palès que l'adquisició de les primeres matèries, tant si es tracta dels principis actius farmacèutics com dels excipients, és una operació important i un punt crític en el procés de fabricació dels medicaments. Aquesta operació ha de ser duta a terme per personal que conegui de manera particular i a fons els seus proveïdors (punt 5.25).

Així mateix, les NCF (punt 5.26) també exigeixen que les primeres matèries han de provenir exclusivament de proveïdors aprovats que s'estableixin en les especificacions de cada primera matèria i que, en el cas dels principis actius farmacèutics, aquests proveïdors han de correspondre obligatòriament als registrats en l'autorització de comercialització del medicament que formaran part.

Aquest document té com a finalitat donar orientacions per tal que els laboratoris farmacèutics puguin implementar els sistemes corresponents per a complir amb els nous requeriments establerts a l'article 46 f) de la Directiva 2001/83/CE, transposat a la legislació de l'Estat espanyol a l'article 64.2 de la Llei 29/2006, de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris, .

Les mateixes consideracions que es fan en aquest document per als principis actius farmacèutics també seran extensibles a alguns excipients a què fa referència l'article 46 f) de la Directiva 2001/83/CE, quan la Comissió Europea publiqui la relació d'aquests excipients que, actualment, és en fase d'elaboració.

2. Auditories als fabricants i/o proveïdors de principis actius farmacèutics

L'eina bàsica per tenir un coneixement profund dels proveïdors de principis actius farmacèutics és una visita d'auditoria de les seves instal·lacions, amb la finalitat de verificar que tenen establert un sistema de qualitat d'acord amb els requeriments fixats en les NCF-PAF que asseguri que els principis actius farmacèutics fabricats compleixen tots els requisits de qualitat establerts.

Per això, les auditories als proveïdors han de ser una part bàsica del sistema de qualitat del laboratori farmacèutic i han d'estar subjectes als requeriments bàsics de les NCF, és a dir, han de ser dutes a terme per personal qualificat i format d'acord amb procediments aprovats, estar degudament documentades, etc.

No obstant això, no tots els proveïdors dels principis actius farmacèutics d'un laboratori farmacèutic - a hores d'ara - han estat auditats pel laboratori, especialment aquells que són històrics, i tenir-los tots auditats no sembla que es pugui dur a terme en un termini de temps breu. Davant d'aquesta situació, es fa necessari que els laboratoris farmacèutics planifiquin les auditories als seus proveïdors de principis actius farmacèutics, basant-se en una anàlisi de riscos.

Per tal de poder fer aquesta planificació, els laboratoris farmacèutics han de disposar, com a mínim, de la informació que es relaciona a continuació i en relació a tots els principis actius farmacèutics que utilitzen en el seu laboratori:

- a) Nom del principi actiu farmacèutic
- b) Codi intern d'identificació.
- c) Nom del fabricant original i adreça completa de la planta de fabricació
- d) Nom del proveïdor i adreça completa, si és diferent del fabricant original, i si aquest du a terme alguna activitat de fraccionament o reetiquetatge.
- e) Grau de coneixement del fabricant original (resultats analítics històrics, qüestionaris d'autoavaluació, auditoria, certificació de l'autoritat sanitària).
- f) Si s'ha auditat, data de la darrera auditoria i resultat obtingut.
- g) Medicaments en què s'utilitza el principi actiu: nom, laboratori titular, número de registre i codi intern d'identificació.

Per facilitar-ne l'anàlisi i disposar d'una visió general de l'estat de la situació, seria adequat que aquesta informació es mostrés en forma de relació. Si això no fos possible, el laboratori farmacèutic ha de tenir una llista de tots els principis actius farmacèutics que s'utilitzen en el seu laboratori on, com a mínim, hi consti la informació que es cita als punts a, b, c i d, mentre que la resta de la informació ha d'estar fàcilment accessible per a la seva avaluació i consulta.

La disponibilitat d'un certificat de compliment de les NCF-PAF emès per una autoritat sanitària d'un Estat Membre de la Unió Europea o d'un país tercer amb el que la Unió Europea tingui establert un Acord de Reconeixement Mutu (MRA) o d'un certificat emès per la Farmacopea Europea (CoS o *Certificate of suitability*) poden ser d'utilitat per al laboratori farmacèutic a l'hora de fer l'anàlisi de riscos i establir les prioritats per auditar els seus proveïdors. El valor que pugui tenir aquest certificat estarà en funció de diversos aspectes com són: l'autoritat que l'ha emès, si la Unió Europea té un acord de reconeixement mutu amb el país tercer que cobreixi la fabricació de principis actius farmacèutics, la norma de referència utilitzada per a la certificació (tant si es tracta de les NCF-PAF aprovades per la Conferència Internacional d'Harmonització com de les pròpies d'un país que està fora d'aquest àmbit), la data d'emissió del certificat i la data en què es va dur a terme la darrera inspecció. El coneixement que es pot adquirir així dels proveïdors no hauria de substituir el que s'adquireix mitjançant una auditoria feta pel laboratori farmacèutic - directament o contractant-la a un tercer en les condicions que s'estableixen en el punt següent. No obstant això, aquests certificats poden aportar una informació molt rellevant per avaluar inicialment el grau de compliment de les NCF-PAF d'un determinat proveïdor o sobre la qualitat del producte subministrat.

3. Subcontractació d'auditories a tercers

Pot donar-se el cas que un laboratori farmacèutic no tingui ni el personal ni l'experiència suficient per dur a terme amb mitjans propis les auditories dels seus proveïdors de principis actius farmacèutics, per la qual cosa hagi d'encarregar-ho a un tercer. En el cas que un laboratori farmacèutic encarregui a un tercer la realització de l'auditoria a un proveïdor, els acords establerts entre ambdues parts han d'estar subjectes als requisits establerts al capítol 7 de les NCF. En aquest sentit el laboratori farmacèutic ha de disposar d'evidències de què ha avaluat la capacitat de l'auditor subcontractat analitzant la seva formació, els procediments per dur a terme les auditories, la documentació que sustenti les auditories realitzades i l'existència d'informes d'auditoria adequats i complets.

El laboratori farmacèutic ha de disposar en els seus arxius referents a proveïdors,

preferentment, els originals dels informes d'auditories que hagin estat encarregades a tercers, tot i que podria ser acceptable - en determinades condicions - que, enlloc d'un original disposés d'una fotocòpia validada per la persona que ha dut a terme l'auditoria.

Els informes d'auditoria són la informació bàsica sobre la qual el director tècnic del laboratori farmacèutic ha de recolzar-se per a certificar que els seus proveïdors de principis actius farmacèutics compleixen les NCF-PAF. Aquests informes d'auditoria han d'estar, juntament amb la resta de la documentació relacionada, a disposició dels inspectors del Servei de Control Farmacèutic i Productes Sanitaris.

Un sistema adequat de subcontractació d'auditories pot donar garanties suficients a la inspecció de què els resultats de les auditories dutes a terme per tercers són creïbles, evitant així la necessitat que el laboratori farmacèutic les hagi de dur a terme per si mateix. Per fer-ho, el laboratori farmacèutic ha de disposar, com a documentació del seu sistema de qualitat, els procediments de què disposa l'empresa auditora subcontractada per a dur a terme les auditories, així com documentació referent als auditors que avaluï la seva formació, capacitat i experiència en dur a terme aquest tipus d'auditoria.

Un dels punts bàsics per garantir aquesta credibilitat és que s'asseguri i que es demostrï, de manera documentada, que els auditors subcontractats no tenen cap conflicte d'interessos amb l'empresa fabricant del principi actiu farmacèutic auditada. Aquest requeriment s'ha d'incloure en el contracte que s'estableixi entre les dues parts i es pot documentar mitjançant una declaració signada per part de l'auditor. Els conflictes d'interessos es poden donar quan l'empresa auditora contractada té una relació comercial amb l'empresa fabricant del principi actiu farmacèutic auditada. Per exemple, això pot succeir si l'empresa auditora és també el distribuïdor autoritzat del principi actiu farmacèutic en el país de què es tracta. També es poden donar conflictes d'interessos si l'auditor de l'empresa subcontractada havia estat empleat de l'empresa auditada en un passat recent (en els darrers 3 anys) o si té interessos financers amb ella.

Hi pot haver una situació específica quan diversos laboratoris que tenen en comú un mateix fabricant/proveïdor de principi actiu farmacèutic poden subcontractar l'acció de realitzar l'auditoria i compartir el seu informe. En tot cas, l'acceptació d'aquests informes ha de

quedar sota la responsabilitat del director tècnic del laboratori farmacèutic que els ha d'aprovar, d'acord amb els procediments que tingui establerts. Les condicions per subcontractar la seva realització serien les mateixes que les citades anteriorment.

4. Planificació de les auditories a fabricants i/o proveïdors de principis actius farmacèutics

Actualment, les autoritats sanitàries europees ja exigeixen que, en el moment de presentar la sol·licitud d'autorització de comercialització d'un nou medicament o d'una variació que suposi el canvi de proveïdor del principi actiu farmacèutic, el director tècnic del laboratori farmacèutic certifiqui que aquest principi actiu es fabrica d'acord amb les NCF-PAF, coneixement que hauria d'adquirir a través d'una visita d'auditoria al seu proveïdor i/o fabricant. Per tant, el fet de realitzar una auditoria als nous proveïdors de principis actius farmacèutic es considera que és imprescindible.

Ara bé, pot donar-se el cas de laboratoris que no hagin auditat la totalitat dels seus fabricants i/o proveïdors de principis actius farmacèutics històrics; és a dir, aquells que ja estaven aprovats abans que s'incorporessin els nous requeriments a la normativa comunitària i estatal.

En aquests casos, el laboratori farmacèutic ha de realitzar una avaluació detallada de cadascun dels principis actius que utilitza i dels seus proveïdors i planificar les auditories que cal realitzar basant-se en una anàlisi de riscos, fonamentada en la informació i el coneixement que disposi sobre el proveïdor i/o fabricant de cada principi actiu farmacèutic, les seves característiques, així com les dels medicaments dels quals en formaran part.

En el punt 6 d'aquest document es presenta un exemple sobre la utilització de l'anàlisi de riscos en la planificació de les auditories a fabricants i/o proveïdors de principis actius farmacèutics basada en el mètode de classificació i filtrat de riscos.

5. Revaluació del compliment de les NCF-PAF dels fabricants i/o proveïdors

El compliment de les NCF-PAF per part del fabricant i/o proveïdor de principis actius farmacèutics s'ha de reavaluar de manera periòdica per part del laboratori farmacèutic, preferentment un cop cada tres anys. No obstant això, a l'hora d'establir la freqüència d'aquestes auditories periòdiques per a cadascun dels proveïdors/fabricants, s'hauria de tenir en compte els principis d'anàlisi de riscos, prenent en consideració la informació següent: els resultats de les auditories anteriors, la robustesa del sistema de qualitat del fabricant i/o proveïdor de principis actius farmacèutics, la complexitat de la instal·lació i del procés de fabricació, i el resultat de la revaluació anual de la prioritització d'auditories als proveïdors de principis actius farmacèutics del laboratori farmacèutic, realitzada d'acord amb el que s'exposa a l'apartat 4 d'aquest document.

D'altra banda, una informació rellevant a tenir en compte en la revaluació d'un proveïdor / fabricant de principis actius farmacèutics és el resultat de les inspeccions dutes a terme per les autoritats sanitàries competents dels països de la Unió Europea, essencialment aquelles que han estat desfavorables. Per exemple, l'EDQM (European Directorate for Quality of Medicines) del Consell d'Europa publica a la seva pàgina web els fabricants i distribuïdors de principis actius farmacèutics als quals se'ls ha retirat el certificat CoS, per haver-se detectat deficiències crítiques en el compliment de les NCF-PAF, durant les inspeccions fetes en el curs del programa d'inspeccions de l'EDQM.

6. Un exemple sobre la utilització de l'anàlisi de riscos en la planificació de les auditories a fabricants i/o proveïdors de principis actius farmacèutics

En aquest exemple, l'estudi dels elements informatius sobre els proveïdors i els principis actius farmacèutics que s'han identificat, que tenen o poden tenir una incidència sobre el grau de coneixement del compliment de les NCF-PAF per part del proveïdor i el sistema de qualitat de què disposa, ha permès agrupar-los en tres factors que s'han designat com:

- Factor A: Coneixement del grau de compliment de les normes de correcta fabricació de principis actius farmacèutics.

- Factor B: Informació sobre les característiques intrínseques del principi actiu i dels medicaments de què forma part.
- Factor C: Informació sobre la qualitat en el subministrament del principi actiu.

La relació dels elements d'informació que s'han identificat per a cadascun d'aquests factors es mostren a les taules següents, juntament amb la puntuació que se'ls ha assignat. La puntuació donada a cadascun dels elements es relaciona amb el grau de coneixement que pot aportar cada element sobre el sistema de qualitat del proveïdor del principi actiu farmacèutic o sobre la qualitat del principi actiu que fabrica. Aquesta relació no pretén ser exhaustiva i els laboratoris farmacèutics poden identificar-ne d'altres, a l'estudiar la informació de què disposen sobre la qualitat dels principis actius farmacèutics subministrats pels seus proveïdors.

Elements d'informació relacionats amb el coneixement del grau de compliment de les normes de correcta fabricació de principis actius farmacèutics (factor A)		
A ²	No es disposa de cap certificació o informe d'auditoria	0
	Sistema de qualitat certificat en relació a un estàndard reconegut (p. ex. ISO)	1
	Certificat de compliment de les NCF-PAF emès per una autoritat sanitària no adherida a l'ICH	2
	Certificat de compliment de les NCF-PAF emès per una autoritat sanitària adherida a l'ICH	3
	Certificat de compliment de les NCF-PAF emès per una autoritat sanitària europea o d'un país amb qui la Unió Europea té signat un Acord de Reconeixement Mutu (MRA) que inclou la fabricació de PAF	4
	Auditoria pròpia favorable o d'un tercer contractat feta en els darrers 3 anys	4

← Con formato: Numeración y viñetas

Elements d'informació relacionats amb les característiques intrínseques del principi actiu i dels medicaments de què forma part (factor B)		
B1	El principi actiu farmacèutic és estèril	0
B2	El medicament del qual forma part el principi actiu farmacèutic és un injectable	0
B3	El principi actiu farmacèutic no és un molt actiu ni sensibilitzant	1
B4	El principi actiu farmacèutic no té condicions especials de conservació	2
B5	El medicament del qual forma part el principi actiu farmacèutic s'administra per via oral	2

← Con formato: Numeración y viñetas

← Con formato: Numeración y viñetas

← Con formato: Numeración y viñetas

← Con formato: Numeración y viñetas

← Con formato: Numeración y viñetas

² Només es pot comptabilitzar un dels elements del factor A.

Compliment per part dels laboratoris farmacèutics dels nous requeriments establerts a l'article 64.2 de la Llei 29/2006, de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris (Març 2007)

B6	El medicament del qual forma part el principi actiu farmacèutic s'administra per via tòpica	3
----	---	---

← Con formato: Numeración y viñetas

Elements d'informació sobre la qualitat en el subministrament del principi actiu (factor C)		
C1	La planta on es produeix el principi actiu farmacèutic és monoproducció	1
C2	El principi actiu farmacèutic prové directament del fabricant original amb envasos precintats	2
C3	El resultat analític de tots els lots rebuts al darrer any ha estat correcte. Si el nombre de lots rebuts a l'any és inferior a 5, cal tenir en compte els lots rebuts durant els darrers 2 anys o fins completar un mínim de 5 lots.	3
C4	Es disposa d'acord de qualitat concertada amb el fabricant del principi actiu farmacèutic que inclou l'existència d'un sistema efectiu de control de canvis rellevants en el procés de fabricació i control del principi actiu farmacèutic	1
C5 ³	El <i>drug master file</i> del principi actiu farmacèutic ha estat avaluat i aprovat per una autoritat sanitària europea o d'un país amb un acord de reconeixement mutu (MRA) amb la Unió Europea, en el procés de registre d'un medicament (autorització, modificació o revalidació quinquenal)	2
	El fabricant disposa d'un <i>Certificate of suitability (CoS)</i> de la Farmacopea Europea	3

← Con formato: Numeración y viñetas

← Con formato: Numeración y viñetas

← Con formato: Numeración y viñetas

El número d'ordre de prioritació (NOP) per a cadascun dels principis actius farmacèutics s'obté aplicant la següent fórmula:

$$\text{NOP} = (0,70 \times A) + [0,10 \times (B1+B2+B3+B4+B5+B6)] + [0,20 \times (C1+C2+C3+C4+C5)]$$

Quan es disposi del NOP de cadascun dels principis actius, aquests s'han d'ordenar per ordre creixent de NOP. Els que tenen un NOP més baix són els més prioritaris a l'hora de programar una visita d'auditoria amb el proveïdor/fabricant.

Així doncs i de manera orientativa, aquells principis actius farmacèutics que tinguin un NOP:

- inferior o igual a 1,5, l'auditoria del fabricant/proveïdor és altament prioritària, ja que la informació de què disposa el laboratori farmacèutic és poca;
- entre 1,5 i 2,5, la prioritat de l'auditoria seria intermèdia;
- superior a 2,5, la prioritat de l'auditoria seria baixa, ja que el laboratori disposa

³ Només es pot comptabilitzar la disponibilitat del *drug master file* o del *Certificate of suitability (CoS)*

d'informació suficient per documentar que el fabricant / proveïdor subministra aquell principi actiu amb una alta garantia de qualitat.

Tot i la ordenació que es pugui obtenir utilitzant aquest mètode, cal tenir en compte que el director tècnic del laboratori ha de fer-ne una avaluació crítica, prenent en consideració tota la informació disponible i, tot seguit, ha d'establir la planificació de les auditories a realitzar i aprovar-la.

Atès que la informació que es pugui disposar de cadascun dels proveïdors de principis actius farmacèutics pot variar, és necessari que el laboratori farmacèutic dugui a terme anualment una revisió d'aquesta anàlisi de riscos amb la finalitat d'ajustar la priorització de les auditories a realitzar, en funció de la nova informació disponible.

5.1. Exemple pràctic

Un laboratori farmacèutic disposa de tres principis actius farmacèutics. La informació disponible sobre el proveïdor/fabricant de cadascun d'ells és la següent:

- Principi actiu farmacèutic 1 (PAF 1). Es disposa d'un certificat de compliment de les NCF-PAF emès per una autoritat sanitària europea (4). El principi actiu no és especialment actiu (1) i no requereix de condicions especials de conservació (2). El medicament del qual forma part s'administra per via oral (2). El laboratori farmacèutic ha signat un acord de qualitat concertada amb el fabricant del PAF (1).

$$\text{NOP}(\text{PAF1}) = (0,70 \times 4) + [0,10 \times (1+2+2)] + 0,20 (1) = 3,5$$

- Principi actiu farmacèutic 2 (PAF 2). No es disposa de cap certificat de compliment de les NCF-PAF ni de cap informe d'auditoria (0). El principi actiu no és especialment actiu (1) i no requereix condicions especials de conservació (2). El medicament del qual forma part s'administra per via oral (2). Es disposa d'un històric sense incidències de qualitat (3).

$$\text{NOP}(\text{PAF2}) = (0,70 \times 0) + [0,10 \times (1+2+2)] + 0,20 (3) = 1,1$$

tot i que, per un principi actiu, es pugui disposar dels dos elements.

- Principi actiu farmacèutic 3 (PAF 3). No es disposa de cap certificat de compliment de les NCF-PAF ni de cap informe d'auditoria (0), però el fabricant disposa d'un certificat CoS per a aquell principi actiu (3). El principi actiu no és especialment actiu (1) i no requereix de condicions especials de conservació (2). El medicament del qual forma part s'administra per via oral (2). Es disposa d'un històric sense incidències de qualitat (3).

$$\text{NOP}(\text{PAF3}) = (0,70 \times 0) + [0,10 \times (1+2+2)] + 0,20 (3+3) = 1,7$$

Així doncs, l'ordre de prioritització de les auditories que caldria realitzar als proveïdors d'aquests principis actius seria el següent: PAF2, PAF3 i PAF1.

7. Referències

- Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments d'ús humà. Diari Oficial de les Comunitats Europees, L 31 de 28 de novembre de 2001
- Directiva 2004/27/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, que modifica la Directiva 2001/83/CE, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments d'ús humà. Diari Oficial de les Comunitats Europees, L 136 de 30 d'abril de 2004.
- European Medicine Agency (EMA). Questions & Answers on audit of active substances manufactures. <http://www.emea.eu.int/Inspections/GMPfaqAS.html>. Accedida el 28 d'abril de 2006.
- Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris. Boletín Oficial del Estado (BOE), núm. 178 de 27 de juliol de 2006.
- International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Quality Risk Management Q9. Step 4. 9 de novembre de



2005.

- EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. Part I. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>.
Accedida el 28 d'abril de 2006.